

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ЖОҒАРҒЫ БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ
МИНИСТРЛІГІ
Қ.И. Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық технологиялық зерттеу университеті
Қ. Тұрысов атындағы Геология және мұнай-газ ісі институты
Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасы

Искаков Ринат Нуржанович

«Ішек иммундық жүйесін реттеудегі микроРНК-дың рөлін *in silico*
жағдайында сипаттау»

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

5B05101–« Биотехнология» мамандығы

Алматы 2023

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ЖОҒАРҒЫ БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ
МИНИСТРЛІГІ
Қ.И. Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық технологиялық зерттеу университеті
Қ. Тұрысов атындағы Геология және мұнай-газ ісі институты
Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасы



ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

Тақырыбы: «Ішек иммундық жүйесін реттеудегі микроРНК-дың рөлін in silico жағдайында сипаттау»

5B05101–« Биотехнология» мамандығы

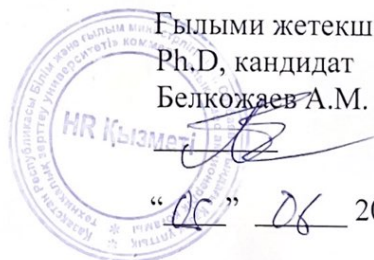
Орындаған: Искаков Ринат

Пікір беруші
профессор, б.ғ.к.
Атамбаева Ш.А.

“ 03 ” 06 2023 ж

Ғылыми жетекші
Ph.D, кандидат
Белкожаев А.М.

“ 05 ” 06 2023 ж



Алматы 2023

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ЖОҒАРҒЫ БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ
МИНИСТРЛІГІ

Қ.И. Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық технологиялық зерттеу университеті
Қ. Тұрысов атындағы Геология және мұнай-газ ісі институты
Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасы



Дипломдық жұмыс орындауға

ТАПСЫРМА

Білім алушы: Искақов.Р.Н

Тақырыбы: «Ішек иммундық жүйесін реттеудегі микроРНҚ-дың рөлін *in silico* жағдайында сипаттау»

Университеттің № 408-П/Ө «23» қараша 2022 ж. бұйрығымен бекітілген

Аяқталған жұмысты тапсыру мерзімі 2023 жылғы "04" шілде

Дипломдық жұмыстың бастапқы берілістері: диплом алдындағы тақырып бойынша әдебиеттерге шолу нәтижелері, теориялық мәліметтер жиыны

Дипломдық жұмыста қарастырылатын мәселелер тізімі

а) Ішектің иммундық жүйесі;

б) микроРНҚ және оның биогенезі;

в) микроРНҚ және олардың ішектегі қызметі;

Ұсынылатын негізгі әдебиет: 51 атау

Дипломдық жұмысты дайындау

КЕСТЕСІ

| | | |
|--|--|---------|
| Бөлімдер атауы, қарастырылатын мәселелер тізімі | Ғылыми жетекші мен кеңесшілерге көрсету мерзімдері | Ескерту |
| Тақырыптар бойынша әдебиетке шолу, мақалалар оқу, аудару | Желтоқсан | - |
| Лабораторияға келу, дипломдық жұмыстың жазылу ретімен танысу, әдістермен танысу, жұмысқа кіріспе | Қантар-Наурыз | - |
| Тақырыптар бойынша қолданылған әдістерді дипломдық жұмысқа қосу | Сәуір | - |
| Алынған нәтижелерді талқылау, дипломдық тақырып бойынша студенттер мен жас ғалымдардың халықаралық ғылыми конференциясына тезис дайындау | Наурыз-Мамыр | - |

Дипломдық жұмыс бөлімдерінің кеңесшілері мен норма бақылаушының аяқталған жұмысқа қойған қолтаңбалары

| Бөлімдер атауы | Кеңесшілер, аты, әкесінің аты, тегі (ҒЫЛЫМИ ДӘРЕЖЕСІ, АТАҒЫ) | Қол қойылған күні | Қолы |
|------------------|--|-------------------|------|
| Норма бақылау | Белкожаев А.М. (оқытушы, жаратылыстану ғылымдарының магистрі, PhD кандидат) | 05.05.2023 | |
| Ғылыми жетекшісі | Белкожаев А.М. (оқытушы, жаратылыстану ғылымдарының магистрі, PhD кандидат) | 05.05.2023 | |

Ғылыми жетекші Белкожаев А.М.

Тапсырманы орындауға алған білім алушы
Күні "05"мамыр, 2023 ж.

Искаков.Р.Н

АҢДАТПА

«Ішек иммундық жүйесін реттеудегі микроРНК-дың рөлін *in silico* жағдайында сипаттау» атты дипломдық жұмыс 43 беттен тұрады. Дипломдық жұмыс құрылымына кіріспе және 3 бөлімнен (ғылыми әдебиет көздеріне шолу, қолданылған материалдар мен тәсілдер және зерттеу нәтижелері) тұрады. Дипломдық жұмыс мәтіні 5 кесте және 7 сурет көрсетілген. Зерттелген ғылыми әдебиеттер саны – 51.

Зерттеу жұмысының мақсаты: Ішек иммундық жүйесін реттеудегі микроРНК-дың рөлін *in silico* жағдайында сипаттау. Дипломдық жұмыстың міндеттері: Биоинформатикалық бағдарламалардың көмегімен ішек иммундық жүйесін негізгі қызмет атқаратын гендерді анықтап, тізімін жасау; Электрондық дерекқорлар базасынан (NCBI, miRBase, miRWalk) негізгі miRNA-ның нысана-гендерін және олардың байланысу ерекшеліктерін анықтау; miRDB және RNA22 компьютерлік бағдарламалардың көмегімен miRNA-ның байланысатын ішек иммундық жүйесін іздеп, болжамды биомаркерлерды табу.

Түйін сөздер: miRNA, гендер, NCBI, miRBase, miRWalk.

АННОТАЦИЯ

Диссертация под названием «Описание *in silico* роли микроРНК в регуляции иммунной системы кишечника» состоит из 43 страниц. Структура дипломной работы состоит из введения и 3 частей (обзор источников научной литературы, использованных материалов и методов, результатов исследования). Текст дипломной работы содержит 5 таблиц и 7 рисунков. Количество изученной научной литературы – 51.

Цель исследовательской работы: описать *in silico* роль микроРНК в регуляции иммунной системы кишечника. Задачи дипломной работы: выявить и перечислить гены, выполняющие основную функцию иммунной системы кишечника, с помощью программ биоинформатики; Идентификация ключевых генов-мишеней микроРНК и характеристик их связывания из электронных баз данных (NCBI, miRBase, miRWalk); Поиск предполагаемых биомаркеров микроРНК, связанных с иммунной системой кишечника, с использованием компьютерных программ miRDB и RNA22.

Ключевые слова: микроРНК, гены, NCBI, miRBase, miRWalk.

ABSTRACT

The dissertation entitled "Description *in silico* of the role of microRNAs in the regulation of the intestinal immune system" is contained with 43 pages. The structure of the thesis consists of an introduction and 3 parts (review of sources of scientific literature, materials and methods used, research results). The text of the thesis contains 5 tables and 7 figures. The number of scientific literature studied is 51.

The purpose of the research work: to describe *in silico* the role of microRNAs in the regulation of the intestinal immune system. The objectives of the thesis: to identify and list the genes that perform the main function of the intestinal immune system using bioinformatics programs; Identification of key microRNA target genes and their binding characteristics from electronic databases (NCBI, miRBase, miRWalk); Search for suspected microRNA biomarkers associated with the intestinal immune system using miRDB computer programs and RNA22.

Keywords: microRNAs, genes, NCBI, miRBase, miRWalk.

МАЗМҰНЫ

| | |
|---|----|
| Кіріспе | 9 |
| НЕГІЗГІ БӨЛІМ | |
| 1 ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ | 10 |
| 1.1 Ішектің иммундық жүйесі | 10 |
| 1.2 микроРНК және оның биогенезі | 11 |
| 1.3 микроРНК және олардың ішектегі қызметі | 16 |
| 1.4 микроРНК-лармен олардың нысана гендерін зерттеуде пайдалынатын биоинформатикалық программалар | 20 |
| 2 ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ | 21 |
| 2.1 NCBI (National Center for Biotechnological Information) | 21 |
| 2.2 MiRbase базасы | 23 |
| 2.3 miRNA-мен гендердің өзара байланысуын анықтайтын mirWalk бағдарламасы | 24 |
| 3 НӘТИЖЕЛЕР МЕН ТАЛҚЫЛАУЛАР | 26 |
| 3.1 Биоинформатикалық miRWalk бағдарламаларының көмегімен есептелінген жұмыстың нәтижелері | 26 |
| ҚОРЫТЫНДЫ | 31 |
| Қысқартулар тізімі | 32 |
| Әдебиеттер тізімі | 33 |

КІРІСПЕ

Ішек микробиотасы бұл адам ағзасымен өзіндік симбиоз түзетін көптеген микроорганизмдердің жиынтығы, мұнда әркім өзінің өмір сүруіне пайда әкеледі және серіктеске әсер етеді. Ішек микробиотасы қандай да бір жолмен әсер етпейтін дененің бірде-бір функциясы жоқ деп сенімді түрде айтуға болады.

Өзектілігі. Қазіргі таңда *in vitro*, *in vivo*-лық зерттеулермен қатар *in silico*-лық, яғни биоинформатикалық тұрғыда зерттеулерге биология ғылымдарында қызығушылық артуда. *In silico*-лық зерттеу барысы эксперименттік зерттеулермен салыстырғанда экономикалық және уақыт жағынан тиімдірек болып келеді. Сонымен қатар алға қойған мақсатты эксперименттік жұмыс барысына бағыт бағдар бере алады. Соңғы жылдары miRNA-ның ішек иммундық жүйесінің дамуына жауапты гендердің mRNA-мен өзара әрекеттесуі белсенді түрде зерттелуде. Өйткені miRNA-гендердің реттелуіне қатысатын RNA молекулалары. miRNA-ның әліде болса зерттелмеген қырлары өте көп. Осыған орай зерттеу жұмысымыз «Ішек иммундық жүйесін реттеудегі микроРНК-дың рөлін *in silico* жағдайында сипаттау» тақырыбында орындалып отыр.

Зерттеу мақсаты: Ішек иммундық жүйесін реттеудегі микроРНК-дың рөлін *in silico* жағдайында сипаттау.

Зерттеу мақсатына сәйкес келесі міндеттер қойылды:

1. Биоинформатикалық бағдарламалардың көмегімен ішек иммундық жүйесінің негізгі қызмет атқаратын гендерді анықтап, тізімін жасау;
2. Электрондық дерекқорлар базасынан (NCBI, miRBase, miRWalk) негізгі miRNA-ның нысана-гендерін және олардың байланысу ерекшеліктерін анықтау.
3. miRDB және RNA22 компьютерлік бағдарламалардың көмегімен miRNA-ның байланысатын ішек иммундық жүйесінің гендерін іздеп, болжамды биомаркерлерды табу.

Ғылыми жаңалығы. Биоинформатикалық бағдарламалардың көмегімен miRNA-дың топтарымен нысана гендері анықталып, ішек иммундық жүйесінде биомаркер ретінде қолдануға болжамды ұсынылады.

Зерттеу нысаны: miRNA-дың және гендердің нуклеотидтік тізбектері.

Зерттеу әдістері: NCBI, miRBase, miRWalk, miRDB және RNA22 компьютерлік бағдарламалары.

Жұмысты орындаудың практикалық базасы: Satbayev University-нің химиялық және биохимиялық кафедрасының компьютерлік класстарында *in silico*-лық, яғни биоинформатикалық зерттеу жұмыстары жүргізілді. М. Ә. Айтхожин атындағы молекулярлық биология және биохимия институтында Белкожаев Аяз Маратовичтің кеңесшілігімен практикадан өту барысы жүргізілді.

НЕГІЗГІ БӨЛІМ

ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

1.1 Ішектің иммундық жүйесі

Адам ішегінің өзінің иммундық жүйесі бар, ол бүкіл дененің иммундық жүйесінің 70-80% құрайды [1]. Ішектің иммундық жүйесі микробиотамен үнемі әрекеттесіп отырады. Ол барлық иммундық жасушалармен ұсынылған: Т-және В-лимфоциттер, Т-реттеуші (Tr), дендритті жасушалар, макрофагтар. Антигендердің микропрезентациясы эпителиоциттер арасында орналасқан М жасушалары арқылы жүреді [2]. Эпителий мембранасында микробтық жасушалардың заңдылықтарын танитын Toll тәріздес рецепторлар бар [3].

Иммундық жүйе ішектің микробиоталармен колонизациялануы нәтижесінде жетіледі, бұл гнотобионт жануарларда тәжірибе жүзінде расталған. Физиологиялық жағдайда ол Tr жасушалары арқылы өзінің микробиотасына төзімділікті қамтамасыз етеді. Дисбиоз кезінде толерогендік әсер азаяды, соның нәтижесінде қабыну дамиды [4].

Ішектің иммундық жүйесі адам ағзасының жалпы иммундық жүйесінің бөлігі болып табылады және сонымен бірге белгілі бір автономиямен ерекшеленеді. Оның негізгі міндеті - бөтен генетикалық ақпарат белгілерін алып жүретін көптеген тірі және тірі емес антигендермен толтырылған макроорганизмнің ішкі ортасы мен сыртқы орта арасындағы жанасу шекарасында тиімді қорғаныс тосқауылын қамтамасыз ету [5]. Ішек - адам ағзасындағы ең үлкен иммундық орган: барлық иммунокомпетентті жасушалардың шамамен 80%-ы ішектің шырышты қабатында локализацияланған, ішектің шырышты қабығының шамамен 25% - ы иммунологиялық белсенді ұлпалар мен жасушалардан тұрады, ересек адамның ішегінің әр метрінде шамамен 1010 лимфоцит бар [6]. Ішектің морфологиялық иммундық жүйесі (GALT — gut associated lymphoid tissue) мыналарды қамтиды: жасуша элементтері (эпителий ішілік лимфоциттер, lamina propria лимфоциттері, фолликулалардағы лимфоциттер, плазмалық жасушалар, макрофагтар, гранулоциттер) және құрылымдық элементтер (жалғыз лимфоидты фолликулалар, пейер бляшкалары, соқыр ішек, мезентериялық лимфа түйіндері) [7].

Осылайша, GALT жүйесінің негізгі функциялары антигендерді тану және жою немесе оларға иммунологиялық төзімділікті қалыптастыру болып табылады. Иммунологиялық төзімділіктің қалыптасуы асқазан-ішек жолдарының сыртқы және ішкі орта шекарасында тосқауыл ретінде болуының ең маңызды шарты болып табылады. Тамақ өнімдері де, ішектің қалыпты микрофлорасы да антигендер болғандықтан, оларды организм қарсы ретінде қабылдамау керек, және қабыну реакциясының дамуын тудырмауы керек [8]. Ішек өмір үшін өте маңызды және ол үнемі бөгде антигендер мен басқа да қоршаған орта агенттерінің әсеріне ұшырайды. Демек, ол иммундық жүйенің ең үлкен бөлімін құрайды, оның маңызды мөлшері ұйымдасқан лимфоидты тіндер мен шашыраңқы туа біткен және бейімделген эффекторлық жасушалардың

үлкен популяциясы. Ішек иммунологиясының көптеген зерттеулері ішектің әрқайсысының физиологиялық рөлдері мен иммунологиялық компоненттері бар бірнеше анатомиялық анықталған сегменттерден тұратыны фактісін назардан тыс қалдырды. Жіңішке ішектің иммундық жүйесі үстіңгі эпителийдің ас қорыту және жұқтырудан қорғайтын тағамды сіңіру қабілетін қорғауға бағытталған. Механизмдерге мыналар жатады: ИЛ-17- және ИЛ-22 өндіруші Т жасушалары және туа біткен лимфоидты жасушалар; микробқа қарсы пептидтерді өндіру; және туа біткен және цитолитикалық эффекторлық функциялары бар интраэпителиальды Т жасушалары. Реттеуші Т жасушалары диеталық антигендерге жоғары сезімталдық реакцияларының алдын алуға көмектеседі. Тоқ ішек (тоқ ішек) ас қорытуға қатыспайды, бірақ денсаулық үшін маңызды комменсальды микроорганизмдердің үлкен санының резервуары болып табылады. Тоқ ішектің иммундық жүйесі бұл микроорганизмдерді әлеуетті қауіп ретінде таниды және оларды сыртқа шығармай, «қол ұзындығында» ұстайды. Бұл қалың шырышты қабаттың түзілуін, IgA антиденелерінің генерациясын және реттеуші Т жасушаларының көп болуын қамтиды. Иммундық функцияның бұл әртүрлі аспектілері қайталама лимфоидты мүшелердің әртүрлі түрлерімен қызмет етеді және диеталық компоненттер мен бактериялық метаболиттер сияқты жергілікті орта факторларымен қалыптасады. Ішектің иммундық жүйесінің анатомиялық бөлінуін анықтайтын факторларды анықтау ішек ауруларының неліктен ішектің белгілі бір анатомиялық орындарында пайда болатынын түсінуді жақсартады [9].

1.2 микроРНК және оның биогенезі

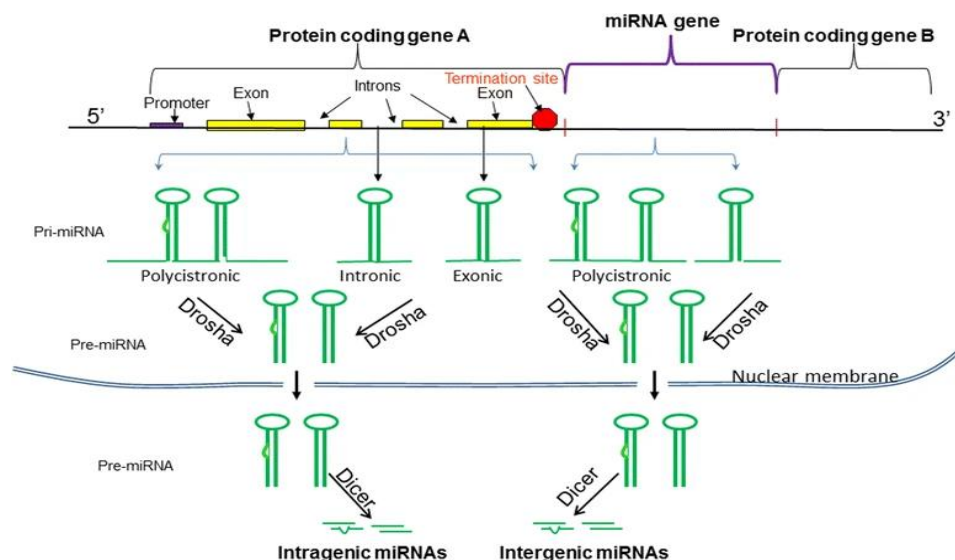
МикроРНК – геномның интрагендік және генаралық аймақтарында орналасқан және ген экспрессиясын реттейтін және әртүрлі биологиялық функцияларға қатысатын әртүрлі және күрделі реттеуші желіні құрайтын ұзындығы 20-22 нуклеотидті кодталмаған шағын РНК класы [10]. МикроРНК жасушалардың дифференциациясына, пролиферациясына және апоптозына ықпал ететін және көптеген асқазан-ішек ауруларының дамуына қатысатын транскрипциядан кейінгі гендік реттеуде маңызды және маңызды рөл атқарады [11].

МикроРНК (миРНК) – ген экспрессиясының посттранскрипциялық реттеушілері ретінде әрекет ететін кодталмаған РНК (ncRNAs) класы. 1993 жылы ашылғаннан бері олар көптеген маңызды биологиялық процестерге қатысуына байланысты терең зерттеу нысаны болды [12]. Басқа ncRNA-лармен салыстырғанда, миРНК-лар эндонуклеазалардың белгілі бір жиынтығымен өңделетін арнайы транскрипциялық бірліктерден жасалады. МиРНК биогенезі мен қызметін түсінуге арналған құрылымдық биология әдістерінің үлесі олардың жасуша биологиясындағы және адам ауруындағы рөлдерін бөлу үшін маңызды болды. Бұл шолуда біз рентгендік кристаллография әдістерінен бастап крио-электронды микроскопияның соңғы хаттамаларына дейін миРНК биогенезіне қатысатын молекулалық ойыншыларды (процессорлар мен

эффекторлар) сипаттау үшін құрылымдық биологияны қолдануды қорытындылаймыз [13].

миРНК биогенезі жолының схемалық көрінісі, соның ішінде барлық тиісті ферменттер мен тартылған жасушалық бөлімдер. Эукариоттық геномдарда миРНК тудыратын транскрипциялық бірліктер бар. Оқшауланған немесе топтастырылған болып көрінетін бұл ақпараттық бірліктер бірнеше геномдық аумақтарда, соның ішінде генаралық аймақтарда, кодтаушы және кодталмаған гендерде орналасуы мүмкін. Транскрипциядан кейін бастапқы miRNA-ларда (pri-miRNAs) болатын типтік шаш қыстырғыш-ілімектік қайталама құрылым микропроцессорлық кешенмен (DGCR8 және Drosha құрайтын) танылады және жойылады [14]. Жасалған прекурсорлық миРНК (пре-миРНК) цитоплазмаға экспортталады және dsRNA құру үшін Дисер нуклеазасымен одан әрі өңделеді. Жетілген миРНК тізбегі Ago2 арқылы таңдалады және реттеуші әрекетін орындау үшін РНК-индукцияланған дыбыссыздандыру кешеніне (RISC) қосылады.

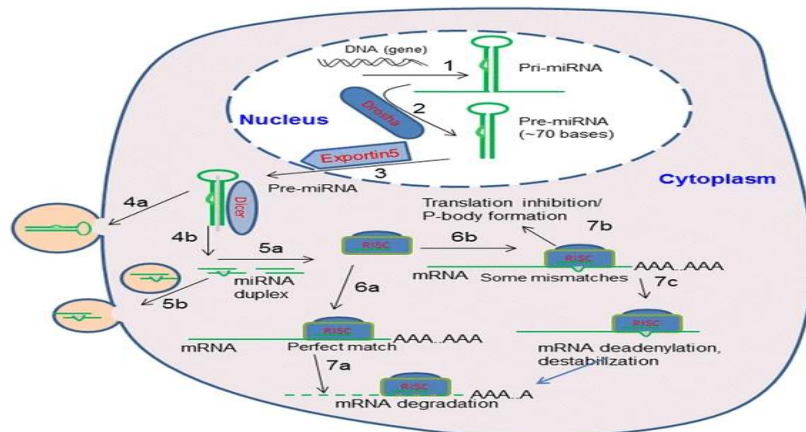
миРНК ұзын екі тізбекті РНК-дан түзіледі. Атап айтқанда, жасушаларда миРНК механизмі РНК-ны қысқа миРНК-ға өңдеу үшін ұзын қос тізбекті РНК-лармен белсендіріледі. Теориялық тұрғыдан алғанда, ұзын қос тізбекті фрагменттік құрылымды құра алатын жеткілікті комплементарлы жұптар аймағын қамтитын кез келген транскрипт миРНК биогенезінің прекурсоры бола алады [15]. Айта кету керек, ұзын қос тізбекті аймақта тамаша қосымша сәйкестік қажет емес және миРНК жолын белсендіру үшін ұзын қос тізбекті РНК-да бірнеше сәйкес келмейтін жұптарға рұқсат етіледі. Атап айтқанда, миРНК өз гендерімен немесе белокты кодтайтын гендердің тізбектерінің бөлігімен жасалуы мүмкін (1-сурет). Бастапқы miRNAs (pri-miRNAs) полицистрондық транскрипттер (бір РНК транскриптіңде бірнеше шаш қыстырғыш құрылымдары бар) немесе интергендік аймақтардан, экзоникалық немесе интрондық тізбектерден жеке транскрипттер ретінде транскрипциялануы мүмкін. миРНК генерациясының орналасуы негізінде миРНК екі класқа топтастырылады: (А) белокты кодтайтын гендер арасында орналасқан миРНК гендерінің транскрипттерінен генаралық миРНК түзіледі; (В) Интрагендік миРНК ақуызды кодтайтын гендер ішінде орналасқан тізбектердің транскрипттерінен жасалады [16].



1 -сурет жасушалардағы миРНК биогенезінің мүмкіндіктері

Ақуызды кодтау генінің және миРНК генінің транскрипциясынан микроРНК (миРНК) биогенезінің схемалық суреті. МиРНК биогенезі кезінде РНК транскрипті полицистронды немесе сингулярлы болуы мүмкін дінгектік бастапқы миРНК-ларды (при-миРНК) құрайды. При-миРНК-ларды Дроша шаш қыстырғыштары шала-миРНК-ға (пре-миРНК) өңдейді. Пре-миРНК-лар одан әрі Дисер арқылы жетілген миРНК-ға бөлінеді [17]. Шығу тегі негізінде миРНК-ны белокты кодтайтын гендерден шыққан интрагендік миРНК-ға және белокты кодтайтын гендер арасында орналасқан миРНК гендерінен шыққан интергендік миРНК-ға жіктеуге болады.

МиРНК биогенезі кезінде қосымша РНК тізбегі дінгек және ілмек құрылымдарына бүктеледі, содан кейін ядродағы 2-сынып рибонуклеаза III ферменті Дроша арқылы шаш қыстырғыш тәрізді шала туылған миРНК-ға (пре-миРНК ретінде белгілі) өңделеді. Шаш қыстырғыш пре-РНК ядродан цитоплазмаға Экспортин-5 арқылы экспортталады. Содан кейін пре-миРНК Дисер арқылы жетілген миРНК-ға өңделеді. Содан кейін бірнеше белоктар РНК индукцияланған үнсіздендіру кешенін (RISC) қалыптастыру үшін алынады, бір тізбек жойылады және бір тізбек бағыттаушы тізбек ретінде сақталады, ол трансляциялық репрессияны, мРНК тұрақсыздануын және/немесе посттранскрипция үшін мРНК-ның бөлінуін тудыратын нысананы мРНК-ға қосымша байланыса алады. МиРНК-ға мыңдаған гендердің жауаптарын зерттегеннен кейін, Баек және т.б. miRNA нысананы сайттарының көпшілігі мРНК транскрипттерінің 3' трансляцияланбаған аймақтарында (3'UTR) орналасқан деген қорытындыға келді. Дегенмен, басқа зерттеулер miRNA нысана сайттары mRNA [ақуызын кодтау тізбегінде (CDS) 3' UTR шегінен тыс тұруы мүмкін екенін көрсетті. Кейбір алдын ала миРНК және жетілген миРНК жасушалардан жасушадан тыс ортаға шығарылуы мүмкін (2 - сурет) айналымдағы миРНК-ға айналады тіннің ішіндегі басқа жасушаларда немесе әртүрлі тіндерде өз функциясын/рөлін орындау [18].

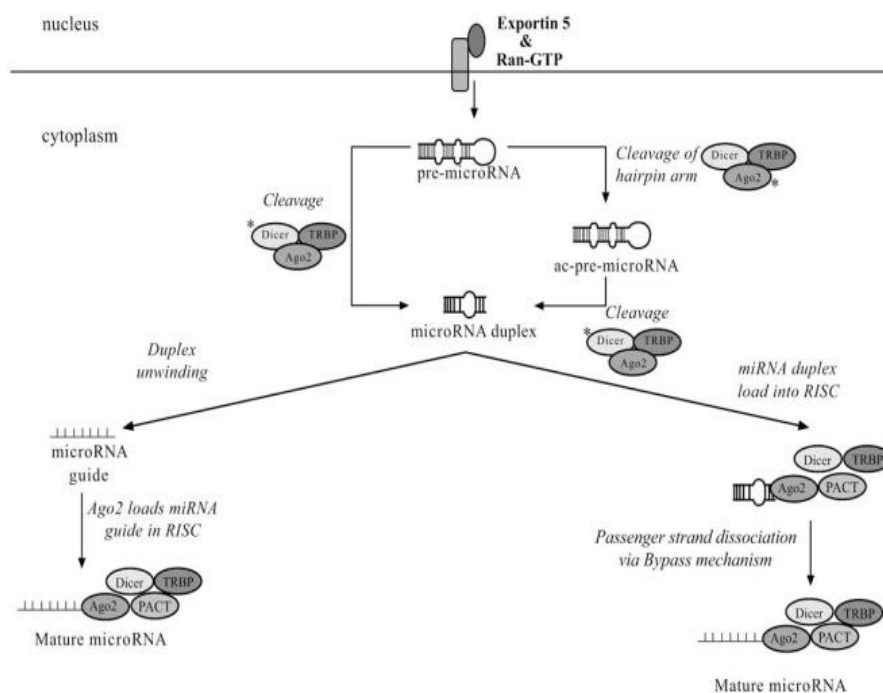


2 -сурет ақуыз синтезін реттеу

Эукариоттық жасушадағы ген экспрессиясын реттеудегі миРНК жолының кадамдық иллюстрациясы: ДНҚ-ның при-миРНК-ға транскрипциясы. Дорша при-мРНК-ны пре-миРНК-ға (шаш қыстырғыш пішініне) өңдейді. Пре-миРНК цитоплазмаға Экспортин-5 арқылы тасымалданады. (4a) пре-миРНК цитоплазмадан жасушадан тыс ортаға шығарылуы мүмкін немесе (4b) Пре-миРНК цитоплазмада жетілген миРНК дуплексін жасау үшін Дисермен өңделеді. (5a) РНК-индукцияланған үнсіздендіру кешенін (RISC)* қалыптастыру үшін миРНК-ны ақуыздармен байланыстыру. Қос жіптердің бірі (яғни, жолаушы жіп) жойылады және тек бағыттаушы жіп бар немесе (5b) жасушаның сыртына жетілген миРНК секрециясы. (6a) RISC мРНК-мен тамаша сәйкестікпен байланысады. (6b) RISC кейбір сәйкессіздіктермен мРНК-мен байланысады [19]. (7a) RISC тамаша сәйкестік мРНК тізбегімен байланысқан кезде мРНК деградациясы немесе (7b, c) мРНК тізбегі мен RISC сәйкес келмейтін кезде мРНК тұрақсыздануына әкелетін трансляцияны тежеу немесе мРНК деденилденуі. *RISC миРНК-делдалдық РНК кедергі жолындағы miRISC ретінде де белгілі.

Аурудың дамуына байланысты жасушалық процестердің көптеген аспектілерін реттеудегі миРНК-ның маңызды рөлі мен функцияларына байланысты, миРНК көптеген ауруларды емдеуде дәрілік заттарды әзірлеу үшін жаңа терапевтік мақсаттарды қамтамасыз етеді. Жалпы, миРНК негізіндегі терапиялық препараттар миРНК антагонистері немесе миРНК имимиктері болуы мүмкін. МиРНК антагонистері ауруларды тудыратын миРНК-ны тежеу үшін пайдаланылуы мүмкін, ал миРНК имимиктері аурудың дамуына әкелетін экспрессиясы жеткіліксіз миРНК санын көбейту немесе қалпына келтіру үшін пайдаланылуы мүмкін. Мысалы, үштік теріс сүт безі обыры (TNBC) сүт безі қатерлі ісігінің агрессивті кіші түрі болып табылады. miRNA-профильдеу зерттеулері miR-34a экспрессиясының TNBC қосалқы типтері сияқты мезенхималық және мезенхималық-бағаналық жасушаларда жоғалғанын анықтады, және miR34a жетіспеушілігі рак жасушаларында miR-34a бағытталған

гендердің экспрессиясының айтарлықтай жоғарылауын тудырады. miR34a экспрессиясын қалпына келтіру пролиферация мен инвазияны айтарлықтай төмендетіп, рак клеткаларының қартаюын белсендіруі мүмкін. үшін перспективті терапиялық стратегия ретінде адам клиникалық сынақтарында сыналуда . миРНК негізіндегі терапия жұқпалы ауруларды емдеу немесе алдын алу үшін де қарастырылады(3-сурет). Мысалы, miR-122 вирустық РНК-мен тікелей әрекеттесу арқылы С гепатиті вирусының (HCV) репликациясы үшін өте маңызды. Сонымен, miR-122 ингибиторлары болашақта HCV инфекциясына қарсы вирусқа қарсы емдеу ретінде тағайындалуы мүмкін . МиРНК-дағы соңғы ашылымдар мен жетістіктер миРНК-ның биология мен медицинаның көптеген аспектілеріне кең және орасан әсер етуі мүмкін екенін көрсетеді және қатерлі ісік жасушаларына әсер ететін миРНК-ның бірнеше маңызды өрістері ғана жинақталған. Жасуша байланысындағы миРНК-ның жаңа өрісі де қысқаша талқыланады.



3- сурет. МикроРНК биогенезінің цитоплазмалық компоненті

Pre-miRNA-ны Дисер миРНК дуплексін жасау үшін немесе Ago2 арқылы кейіннен Дисер үшін субстрат ретінде әрекет ететін Ago2-жарылған прекурсор миРНК» (ac-pre-miRNA) генерациялайды. Ақуыздың жанындағы жұлдызша оның бөліну оқиғасына жауапты екенін білдіреді. MiRNA дуплексі жетілген miRNA-ны Ago2, TRBP, PACT және Dicer-тен тұратын RISC жүктеу кешеніне жинау үшін босатады. Жетілген миРНК-ны шығару механизмі түсініксіз. РНК-геликаза А (RHA), Дисер бөлінуі, Ago2 ыдырауы және сипатталмаған ақуыздар қатысатын ықтимал механизмдер суреттелген. iPSC өндірісі үшін сараланған/соматикалық жасушаларды қайта бағдарламалауда және дің

жасушаларының дифференциациясында плюрипотентті факторларды реттеудегі миРНК рөлдері. Жалпы, миРНК плюрипотентті факторлардың экспрессиясын күшейту арқылы жасушаның қайта бағдарламалануына ықпал етеді, ал олар плюрипотентті факторлардың экспрессиясын тежеу арқылы дің жасушаларының дифференциациясын күшейтеді [19]. МиРНК ынталандыру кезінде геномнан пре-мРНК құрамдас бөлігі немесе полицистрондық бастапқы миРНК транскрипциясы ретінде транскрипцияланады. Пре-мРНК-ның сплайсома немесе микропроцессор арқылы ыдырауы үш ықтимал миРНК прекурсорлық молекулаларының бірін, миртронды, при-миРНК немесе пре-миРНК-ны шығарады. Pri-miRNA микропроцессорлық кешен арқылы пре-миРНК-ға өңделеді, ол бір қолды ssRNA-dsRNA қосылысынан 11 бит ажыратады. Пре-миРНК (және мүмкін миртрондар) арқылы цитоплазмаға экспортталады Exportin-5/RanGTP жолы. Цитоплазмада пре-миРНК екі альтернативті жол арқылы миРНК дуплексіне жетілуі мүмкін. Тікелей жол - бұл TRBP және PACT-пен байланысқан Дисер орындайтын бір бөліну оқиғасы. Керісінше, жанама жол - бұл Dicer, Ago2 және TRBP-ден тұратын кешен жүзеге асыратын екі сатылы бөліну процесі. Бастапқы Ago2 ыдырауы Дисер үшін субстрат ретінде әрекет ететін жартылай аралық, ac-pre-miRNA жасайды. miRNA дуплексі құрамында Dicer, TRBP және PACT бар RISC жүктеу кешенінің Ago2 ішіне жүктейді. Егер miRNA дуплексі кең негізде жұптастырылған болса, Ago2 жолаушы тізбегін белгілеген ең тұрақты 5' ұшы бар қолды үзіп, оның деградациясын тудырады және бағыттаушы жолды Ago2-ге байлап қалдырады. Алайда, бұл жағдайда миРНК Белсенді miRISC трансляцияны күтіп тұрған немесе аударылатын mRNA-ны Р-денесінің жұмысқа қабылдау бөліміне бағыттайды, мұнда бағыттаушы мақсатты толықтыру деңгейі кескішке тәуелді немесе кескішке тәуелсіз дыбысты өшіру үшін қажетті ақуыздарды тартуды реттейді. Нұсқаулық-нысандық негізді кең жұптау байланыстырылған мРНК нысанасы мен тартылған ақуыздары бар miRISC-ті Ago2 мРНК нысанасын ажырататын кескішке тәуелді дыбысты өшіруге арналған Р-дене бөліміне ауыстырады. Кейінгі мРНК ыдырауы мамандандырылған мРНК деградация бөлімінде орын алады, сол кезде miRISC қосымша дыбыссыздандыру үшін қажет АТР-тәуелді қайта модельдеу үшін жинақтау бөліміне оралады. Немесе шектелген бағыттаушы-мақсатты негізді жұптау орын ауыстыруды кескішке тәуелсіз дыбысты өшіруге арналған бөлімге бағыттайды.

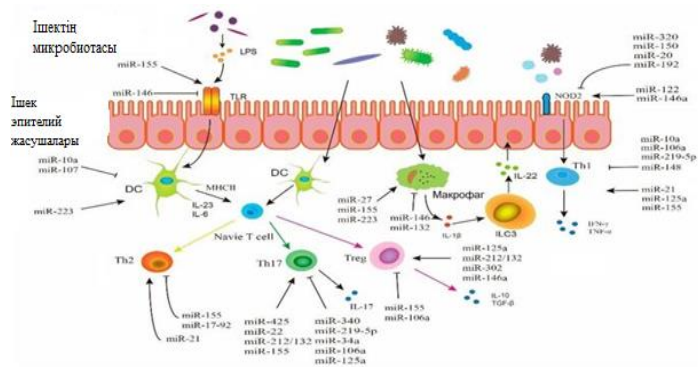
1.3 микроРНК және олардың ішектегі қызметі

Адамның ішектерінде шамамен 10^{14} микробты тасымалдайтын күрделі симбиотикалық микрофлора мекендейді және бұл микробтар ас қорыту жолында өмір сүреді және ас қорыту-сіңіру функцияларында, сондай-ақ басқа да физиологиялық процестердің кең ауқымында шешуші рөл атқарады. Бұл микробтар әдетте динамикалық болады және жас, генетика, диета, антибиотиктермен емдеу, ішек инфекциясы және иммундық жүйені қоса алғанда, көптеген хост факторларына сезімтал. Ішек микробиотасындағы өзгерістер ішек ауруларының немесе ішектен тыс аурулардың маңызды факторы

болып табылады [20]. Соңғы уақытта ішек микробиотасының адам ауруларына әсер ету механизмдерін зерттеу бойынша көбірек зерттеулер жүргізілуде және соған байланысты зерттеулер микроРНК адам мен микробиотаның өзара әрекеттесуінде маңызды реттеуші рөл атқара алатынын көрсетті .

Бірқатар зерттеулер ішек микробиотасы мен микроРНК хост гендерінің экспрессиясын реттеу үшін бір-бірімен әрекеттесе алатынын көрсетті . Шын мәнінде, микроРНК ішектің иммундық жүйесіне кең әсер етеді, сонымен қатар ішек ауруларының патогенезінде маңызды рөл атқарады . Жақында хосттың микроРНК-сы асқазан-ішек жолындағы ішек қоздырғыштарының инвазиясы мен инфекциясына қатысады деген болжам жасалды . Сонымен қатар, көптеген зерттеулер микроРНК-лардың ішек микробтары мен ішек эпителий жасушалары арасындағы байланысты орнатудағы функционалды рөлін көрсетеді .

Фекальды микроРНК-лардың көпшілігі ішек микробиотасының құрамы мен таралуына әсер етуі мүмкін ішек эпителий жасушаларынан, әсіресе Норх-экспрессиялық жасушалардан шыққаны анықталды. Мысалы, miR-101, miR-515-5p, miR-876-5p, miR-325, miR-1253, miR-1224-5p, miR-1226-5p және miR-623 барлығы ішектегі арнайы бактериялардың көбеюін модуляциялай алады . Сонымен қатар, соңғы зерттеулер фекальды микроРНК-лар колоректалды қатерлі ісік және ішектің қабыну ауруы сияқты ішек ауруларының ықтимал биомаркерлері екенін көрсетті . МикроРНК, ішек микробиотасы және хост иммунитеті арасындағы байланыс гомеостаз немесе асқазан-ішек дисбиозы үшін өте маңызды . Ішек иммунитеті мен гомеостазға әсер етуде белсенді репрезентативті микроРНК 1-кестеде және 4-суретте жинақталған.



4-Сурет. МикроРНК-ның ішектегі иммундық жасушалардың реттелуіне әсері

1-Кесте. Типтік микроРНК және олардың ішектегі қызметі

| микроРНК | Нысана ген | Қызметі |
|----------|------------------------------------|---|
| miR-21 | Rho-ассоциирленген протеинкиназа 1 | Тығыз қосылыс ақуыздарын реттейді; ішек тосқауылын дисфункциядан қорғайды |

| | | |
|----------|---|---|
| miR-21 | сигнал жолы PTEN/PI3K/AKT | Ішектің тығыз қосылыстарының өткізгіштігін реттейді; ішек тосқауылын сақтайды |
| miR-31 | сигнал жолы Wnt / Hippo; GP130; IL7R | Ішек эпителий жасушаларының көбеюіне ықпал етеді |
| miR156 | Сигнал жолы Wnt / β -катенин | Ішек жасушаларының көбеюін тежейді |
| miR-181c | TNF- α (Ісік некрозының факторы - альфа) | TNF- α реттейді; ішек тосқауылының зақымдануын азайтады |
| miR-191a | Zonula occludens-1 (тығыз байланыс ақуызы 1) | Тығыз қосылыс ақуыздарын реттейді; TNF- α әсерінен болатын зақымдануды азайтады |
| miR-200b | Миозин жеңіл тізбекті киназа | TNF- α -индукцияланған il-8 секрециясын тежейді; тығыз байланыстың үзілуін тежейді |
| miR-212 | Zonula occludens-1 (тығызбайланыс ақуызы 1) | Тығыз қосылыс ақуыздарын реттейді; ішектің өткізгіштігін төмендетеді |
| miR-301a | BTG антипролиферативтік факторы 1 | NF- κ B белсендіруін ынталандырады; шырышты қабынуға және онкогенезге ықпал етеді |

Ішек ортасының гомеостазы бірнеше факторларға байланысты, соның ішінде иесінің генетикасы, ішектің иммундық жүйесі, ішек микробиотасы мен метаболиттері, ішек тосқауылының тұтастығы мен функциялары [21]. Ішектің қоздырғыштарынан хост қорғанысы тұрғысынан шырышты қабықпен байланысты иммундық жүйе бөтен басқыншыларды тану үшін эпителий жасушаларының, дендритті жасушалардың және макрофагтардың динамикалық функциялары мен үйлестірілген жасушалық өзара әрекеттесулері арқылы ішек ішектерін ерте кезеңде қорғайды [22]. Сонымен қатар, ішек комменсальды бактериялары туа біткен иммундық жүйенің жетілуі үшін өте маңызды. Шын мәнінде, дендритті жасушалар мен табиғи өлтіруші жасушалар арасындағы өзара әрекеттесу әртүрлі патогенмен байланысты молекулалық үлгілер арқылы дендритті жасушалар мен макрофагтарды белсендіру арқылы ішектің иммундық жауаптарын бастауы мүмкін [23]. Бірқатар соңғы зерттеулер микроРНК-ның иммундық жасушаларға және иммундық жауаптарға, патогендік микроорганизмдерден қорғанысқа [24], ішектің шырышты қабатының тосқауылына және ішек эпителий жасушаларының дамуына айтарлықтай әсер ететінін анықтады [25], олар негізінен ішек гомеостазына әсер етеді және аутоиммунды аурулармен кеңінен байланысты. Туа біткен иммундық жүйе бөгде антигендер мен патогендерге қарсы қорғаныстың бірінші желісі ретінде қарастырылады [26]. Өсіп келе жатқан дәлелдер микроРНК мақсатты сигналдық

жолдарға әсер ету арқылы пролиферация, дифференциация немесе аутофагия сияқты эпителий жасушаларының тағдырын анықтау үшін өте қажет екенін көрсетеді [27]. Мысалы, Wnt сигналдық жолы шырышты иммундық гомеостазбен және ішек эпителий дифференциациясымен тығыз байланысты [28]. Жақында miR156 Wnt/ β -катенин сигналдық жолын реттеу арқылы ішек жасушаларының пролиферациясын тежеуде маңызды функцияларға ие екендігі анықталды, онда miR156 Wnt10b экспрессиясын төмендетеді және осылайша тінтуір үлгісіндегі β -катенин фосфорлануын жоғары реттей алады [29]. Басқа зерттеуде miR-31 Wnt/Hippo сигналдық жолын реттеу, иммундық жауаптарды басу және осылайша ішектің қабыну ауруларына қарсы тұру үшін ішек эпителий жасушаларының көбеюіне ықпал ету арқылы эпителий жасушаларының регенерациясын күшейтетіні анықталды [30]. Сонымен қатар, miR-31 қабынудан туындаған ішек секрециясы STAT3 белсендіруіне қатысатын GP130, IL17RA және IL7R сияқты бірнеше рецепторлардың экспрессиясын басуы және ішек эпителийінің бұзылуын немесе зақымдануын болдырмайды [31]. Липополисахарид (LPS) немесе цитокиндер сияқты бактериялық антигендерге жауап ретінде ішек эпителий жасушаларында miR-146a шамадан тыс экспрессиясы TLR4/MyD88/NF- κ B белсендіруіне байланысты, иммундық төзімділікті индукциялайды және жауап ретінде LPS және цитокиндердің өндірісін тежейді. Колитпен тышқан үлгісіндегі ішек эпителий жасушаларында IL-1 β [32]. Сонымен қатар, miR-375-3p - ішек эпителийінің дің жасушаларының (IESCs) пролиферациясын реттей алатын микробиотаға сезімтал микроРНК-лардың бірі. miR-375-3p IESC-де жоғары дәрежеде көрсетілгені және IESC таралуын азайту үшін реттеуші ретінде әрекет ете алатыны анықталды

1.4 микроРНК-мен олардың нысана гендерін зерттеуде пайдалынатын биоинформатикалық программалар.

Биоинформатикадағы маңызды мақсаттардың бірі ретінде деректерді дұрыс сақтау және ұйымдастыру ақпаратты оңай іздеуге және таратуға әкеледі. Бұл шолу миРНК-ны ашудағы дерекқорлардың ерекше аспектісіне бағытталған. Төменде 2-кестеде бірнеше дерекқорлар талқыланады. Мұнда қаралған дерекқорларды қосу келесі критерийлерге сай болуы керек: жаңартулар мен тарихтың анық құжаттамасы, соңғы 12 айдағы соңғы жаңартулар және басқа дерекқордағы деректердің қарапайым туындысы емес. Мұнда қарастырылған әрбір дерекқордың негізгі мүмкіндіктері мына жерде жинақталған.

2-кесте. Программалардың түрлері:

| Дерекқор | Негізгі мүмкіндік | Аннотация | Жүктеп алу опциялары | Кіріктеген құралдар, әрі және визуализация | Деректер көзі |
|----------|-------------------|-----------|----------------------|--|---------------|
| | | | | | |

| | | | | | |
|------------|--|--|--------------------------------|---|---|
| mirBase | Номенклатуралық тапсырма | Қолмен, автоматтандырылған (мәтінді өңдеу) | EMBL, фаста, gff3 | Бағаналы ілмек, терең реттілік | SRA, GEO, PubMed, қауымдастық |
| miRDB | Функционалды аннотация | Автоматтандырылған (машинада оқыту) | Электрондық кесте, жалпақ файл | жоқ | PubMed, RNA-seq, miRBase |
| mirWalk | Болжалды байланыстыру орындары | Мутацияланған (бірнеше бағдарламалар) | Кестелерді іздеу | жоқ | Refseq 61, miRBase |
| mirTarBase | миРНК-мақсатты өзара әрекеттесу | Қолмен, автоматтандырылған (NLP) | Электрондық кесте, жалпақ файл | Сөз бұлты, өрнек профилі, pre-miRNA құрылымы, Cytoscape Web | TCGA, GEO, CLIP-seq, CLASH-seq, Degradome-seq |
| МирРак | миРНК экспрессиясы | Қолмен, автоматтандырылған (мәтінді өңдеу) | Жазық файл | жоқ | miRBase, PubMed |
| доРиНА | РНҚ байланыстыратын ақуыздар (RBPs), miRNA | Автоматтандырылған құбыр | BED файлы | UCSC Genome шолғышы, REST, Python API | GEO, CLIP-seq, таңдалған әдебиеттер |
| СомамиР | Соматикалық және ұрықтық мутациялар | Автоматтандырылған, KEGG көмегімен | Электрондық кесте | жоқ | NHGRI GWAS, TCGA |

| | | | | | |
|------|--------------------------|--|------------|--|----------------------------|
| EDRN | Биомаркер туралы ақпарат | Қолмен, EDRN каталогы мен мұрағат қызметінде (eCAS) автоматтандырылған | Жазық файл | Биомаркердің қысқаша ақпараты, BioMuta | Қатысушылардың зерттеулері |
|------|--------------------------|--|------------|--|----------------------------|

miRBase жаңа miRNA-ға тұрақты және дәйекті атауларды тағайындауға бағытталған репозиторий жасау үшін miRNA және NGS білімін біріктіреді. Оған веб-интерфейс арқылы қол жеткізуге болатынымен, файлдарды тасымалдау протоколы арқылы жаппай жүктеу де қол жетімді [33]. 2002 жылы құрылған miRBase бастапқыда miRNA тізілімі деп аталды, ол жаңа miRNA-ларды тұрақты және ұйымдасқан түрде атауға мүмкіндік берді. Оның бірінші шығарылымында бес түрдің 218 миРНҚ локустары болды. 2014 жылдың маусым айындағы жағдай бойынша, үздіксіз өсуден кейін 21-шығарылымда 223 түрдегі 35 828 жетілген miRNA өнімдерін білдіретін шаш қыстырғыш прекурсоры миРНҚ-ны білдіретін 28 645 жазба бар. miRBase қолданбасын шаш қыстырғыштары мен жетілген тізбектерді іздеу және шолу үшін пайдалануға болады.

miRBase құрылғаннан бері аннотация стратегиясы miRNA түрлерімен байланысты барлық ақпаратты ұйымдастыру үшін әзірленді және үнемі жетілдірілді. Оның мақсаты мақалаларда жариялау үшін идентификаторларды мүмкіндігінше тезірек ресмилендіру болды. Мысалы, dme-miR-100 префиксі ағзаны белгілейді және одан кейін дәйекті түрде тағайындалған сандар келеді. Жақында, шаш қыстырғыш прекурсорының 5' және 3' иықтарынан алынған реттіліктерге жетілген тізбектерді көрсету үшін тиісінше dme-miR-100-5p және dme-miR-100-3p ретінде атаулар тағайындалды. Бұл стандартталған схема сонымен қатар гомологиялық миРНҚ локустарына әртүрлі түрлерден бірдей сан тағайындалатын стратегияны қамтиды. miRBase кураторлары ең соңғы дерекқор толықтыруларын келесі ұрпаққа немесе терең реттілікке жатқызды. Бұл процеске көбірек зерттеу топтарының қатысуына әкелді. Көптеген басқа білім базалары сияқты, аннотация процесі де miRBase негізіндегі қауымдастық болып табылады. Аннотация процесіне екі негізгі дереккөз қатысады: PubMed басылымдары және miRNA қауымдастығының мәтіндік және функционалдық аннотацияларының үлесі. miRBase оның ашылуын сипаттайтын әрбір miRNA тізбегі үшін бастапқы сілтемелерді, аннотацияны қолдайтын дәлелдерге сілтемелерді, геномдағы координаттарды және болжамды және расталған мақсатты сайттардың дерекқорларына сілтемелерді қамтамасыз етеді. miRBase геномдық орналасуымен бірге идентификаторлармен немесе кілт сөздермен іздеуге болады.

Функционалдық аннотациялар үшін онлайн ресурс ретінде қызмет ете отырып, **miRDB** сонымен қатар miRBase 21 нұсқасынан жүктелген деректері бар miRNA-мақсаттық болжамдарға арналған репозиторий ретінде қызмет

етеді. Пайдаланушылар, сондай-ақ, miRDB сайтында болжау үшін өз ретгіліктерін ұсына алады. 2015 жылдың басындағы жағдай бойынша miRDB құрамына 6 709 miRNA арқылы реттелетін 2,1 миллион болжамды ген нысанасы енгізілген. Жоғарыдағы мақсатты болжау MirTarget көмегімен орындалды. MirTarget қолдау векторлық машина құрылымында жоғары өткізу қабілетті өрнек профилін жасау деректерін талдау арқылы әзірленген. MirTarget алгоритмі болжау кезінде веб-сервер интерфейсі үшін сервер ретінде де қызмет етеді [34]. Ең соңғы әзірлемелердің бірі әдебиетпен біріктірілген есептеу талдауларының қосылуы болды, нәтижесінде келесі төрт таңдау критерийлері бар функционалды miRNA идентификациясының жаңа стратегиясы мен баллдық жүйесі пайда болды. Біріншіден, PubMed әдебиетін өндіру NCBI гендік дерекқорын сәйкес PubMed жазбаларымен miRNA байланыстыру үшін картаға түсіру үшін пайдаланылды. Екіншіден, әртүрлі түрлер арасындағы жүйелілікті сақтау функционалды маңызды деп саналды. Үшіншіден, 81 РНҚ-секв экспериментіндегі экспрессиялық профильдер функционалды miRNA идентификациясы үшін пайдаланылды. Төртіншіден, құрылымдық талдауы және экспрессия сандары бар адамның *сенімділігі жоғары miRNAs*. Сонымен қатар, жалған анықталған миРНҚ-ларды жоғары өнімділік секвенирлеуден жеңілдету үшін miRDB кураторлары miRDB ішіндегі FuncMir жинағы үшін сәйкесінше адамдар мен тышқандардағы 568 және 452 функционалды miRNA-ны анықтау үшін есептеу талдаулары мен әдебиеттерді зерттеудің комбинациясын пайдаланды.

Қаралған үшінші дерекқор - **miRWalk**, онда адамның, тінтуірдің және егеуқұйрықтың барлық белгілі гендері туралы ақпаратпен бірге болжанған және расталған miRNA-байланыстыратын тораптар орналасқан. miRDB сияқты, miRWalk сонымен қатар miRNA туралы ақпаратты алу үшін PubMed-тің автоматтандырылған мәтінді іздеуді пайдаланады [35]. Ол гендермен, жолдармен, аурулармен, органдармен, жасуша сызықтарымен және транскрипция факторларымен байланысты миРНҚ үшін болжанған және расталған мақсаттарға арналған толық дерекқор ретінде жасалған.

miRWalk мақсаттарының бірі миРНҚ мен ген тізбегі арасындағы ең ұзын бірізді комплементарлы аймақтарды анықтау үшін есептеу әдісін қолдану болып табылады. DIANA-microT-CDS, miRanda-rel2010, mirBridge, соның ішінде көптеген басқа белгіленген болжау бағдарламалары мен дерекқорлары біріктіріледі. miRDB4.0, miRmap, miRNAMap, doRiNA, PicTar2, RNA22v2, RNA hybrid2.1, және TargetScan6.2. Үздіксіз жаңартулар мен жаңартулар miRWalk-ті жақсарту мақсаты болып табылады. Жақында mRNA 3'-UTR аймағындағы miRNA-байланыстыратын тораптардың салыстырмалы платформасы да 13 miRNA-нысандық болжау деректер жиынтығымен жаңартылды. Жоғарыда сипатталған барлық нәтижелерді екі модульден тұратын miRWalk 2.0 веб-интерфейсі арқылы табуға болады: болжамды мақсатты модуль (PTM) және расталған мақсатты модуль (VTM). PTM промоутер, кодтау реті (CDS) және 5'-және 3'-UTR аймақтары үшін байланыстыру орындарының жаңа салыстырмалы платформаларын ұсынады. VTM миРНҚ өңдеуге қатысатын белгілі белоктар

туралы ақпараттан басқа гендермен, жолдармен, органдармен, аурулармен, жасуша желілерімен, адамдағы онлайн мендельдік тұқым қуалау (OMIM) бұзылыстарымен және миРНК туралы әдебиеттермен байланысты өзара әрекеттесу туралы ақпаратты қамтиды.

miRTarBase

miRTarBase «эксперименталды түрде расталған miRNA-мақсатты өзара әрекеттесулер (MTIs) туралы ең өзекті және толық ақпаратты» қамтамасыз етуге бағытталған. 2010 жылы 1.0 нұсқасының алғашқы іске қосылуы үшін дерекқор 100-ден астам жарияланған зерттеулерді пайдаланды. 2015 жылдың 15 қыркүйегіндегі жағдай бойынша 6.0 нұсқасы 4 966 мақала мен 3 786 miRNA бар miRTarBase бағдарламасының ең ағымдағы итерациясы болып табылады. МиРНК топтамаларын тереңірек түсіндірместен қамтамасыз ететін дерекқорлармен салыстырғанда, miRTarBase бірегейлігі МТИ және ауруларды визуализациялауға арналған құралдардың сенімді жиынтығымен бірге қолмен де, компьютерлік әдістермен де МТИ-де курация болып табылады.

Ең соңғы шығарылымда әдебиет мәтінінде табиғи тіл өңдеуін (NLP) қолданғаннан кейін қолмен шолу арқылы 360 000-нан астам МТИ жиналды. Басқалармен салыстырғанда [36], NLP сияқты miRTarBase кураторларының жасанды интеллект тәсілін қолдануы бірегей мүмкіндік болып табылады және дерекқордағы сәйкес мақалалар санын көбейтуі керек. Басқа miRNA дерекқорларынан айырмашылығы, miRTarBase графикалық визуализацияның көптеген сенімді мүмкіндіктерін қамтиды. Мысалы, сөз бұлты - жеке miRNA және медициналық жағдайлар арасындағы қарым-қатынастарды визуализациялаудың жаңа мүмкіндігі. miRNAs және олардың сәйкес нысандары арасындағы өзара әрекеттесу үшін Cytoscape Web miRNA-нысандық реттеуді түсінуге көмектесу үшін біріктірілуі мүмкін. Cytoscape Web-ті пайдаланудан басқа, кураторлар гендік онтологияны орындау үшін аннотация, визуализация және біріктірілген ашу деректер базасын (DAVID) гендік аннотация құралын және гендердің және геномның Киото энциклопедиясының (KEGG) жолдарын байыту аннотациясының функцияларын әрі қарай зерттеу үшін пайдаланды. МТИ-ге қатысатын мақсатты гендер. Бұл МТИ және байланысты аннотацияларды пайдаланушылар түрлер шолғышының интерфейстері және іздеу утилитасы арқылы іздей алады. Жоғарыда аталған екі интерфейс жақында жетілдірілді және қайта жасалды. Бұл miRNA, мақсатты ген белгісі, валидация әдісі немесе PubMed идентификаторы бойынша негізгі МТИ іздеулеріне мүмкіндік береді.

miRNA-мақсатты ген экспрессия профильдерін қамтамасыз ету. Атап айтқанда, TCGA миРНК және ген экспрессия профильдерінің клиникалық аспектілерін қамтамасыз етеді. Жоғарыда аталған екі дерек көзінен алынған ген экспрессиясы профильдері қазіргі уақытта NGS технологиясымен тәжірибелік валидация әдісі ретінде қарастырылады. Қазіргі уақытта кураторлар NGS технологиясын қамтитын бірнеше нақты тәсілдерді пайдалануда, соның ішінде кросс-байланыстыру және иммунопреципитация (CLIP)-seq, кросс-байланыстыру, байлау және гибридтерді реттілік (CLASH-seq), және деградом-

сек. Жалпы, miRTarBase 21 адамның CLIP-seq деректер жиынын, 5 тінтуірдің CLIP-seq деректер жиынын, 6 нематод деректер жиынтығын және 1 адамның CLASH-seq деректер жинағын қамтиды.

miRCancer

миРНК және қатерлі ісікке ерекше қызығушылық танытатын оқырмандар үшін miRCancer PubMed мәтіндік майнингі арқылы miRNAs экспрессиясының жан-жақты жинағын ұсынады. Бұл тәсілдің құрамдас бөліктері әдебиеттер жинағы, аталған нысанды және өрнекті тану, ережені сәйкестендіру, дауыс беру, қолмен тексеру және жазу болып табылады. Тұрақты өрнектер алғаш рет әдебиетте miRCancer үшін miR және miRNA атауларын табу үшін miR- үшін miRNA анықтау үшін пайдаланылды [37]. Hsa- және mmu- сияқты түр префикстері де байланысты әдебиеттерді іздеуде тұрақты тіркестердің бөлігі ретінде қолданылды. Қатерлі ісік атауларын тану үшін онкологияға арналған аурулардың халықаралық классификациясынан (кодтар. iarc.fr) қатерлі ісік атауларының сөздігі құрастырылды. Кураторлар сонымен қатар 28 термині бар miRNA экспрессиясының сөздігін құрды, оған жоғарылау және төмендету үшін жалпы кілт сөздер мен сөз тіркестері кіреді. miRCancer үшін мәтінді іздеу тәсілі әрі қарай рак клеткаларында экспрессияланған miRNA-ны сипаттауда жиі кездесетін сөйлем құрылымдарын пайдаланып кураторлар құрастырған 75 ережеге сүйенеді. Бұл ережелер қатаң кодталған сөйлем құрылымдары болып табылады. Содан кейін автоматтандырылған экстракцияны жақсарту үшін қолмен қайта қарау жүргізіледі. 2015 жылдың наурыз айындағы жағдай бойынша адам қатерлі ісігінің 173 жағдайына арналған 44 353 миРНК miRCancer 2 073 жарияланыммен байланысты.

doRiNA

doRiNA-ның негізгі мақсаты әртүрлі түрлердің РНК-байланыстыратын ақуыздары (RBPs) және miRNA-ларды жүйелі түрде курациялау, сақтау және біріктіру үшін бірыңғай негіз құру болып табылады. Бұл посттранскрипциялық реттеудегі РНК өзара әрекеттесулерінің деректер базасы, болжаулары PicTar арқылы жүзеге асырылады. Басқа miRNA дерекқорларынан айырмашылығы, doRiNA 2.0 (dorina.mdc-berlin.de) үшінші тарап құбырларына біріктіруге мүмкіндік беретін жергілікті іске асырудың күшті мүмкіндігімен ерекшеленеді. Сонымен қатар, doRiNA 2.0 пайдаланушыдан пікір сұрайды, жергілікті түрде іске асырылуы мүмкін және ашық бастапқы үлгіде жұмыс істейді. Жаңартылған 2.0 нұсқасының бөлігі ретінде әзірлеушілер веб-сайттың ыңғайлылығын жақсарту үшін пайдаланушы интерфейсін қайта өңдеп, дерекқорды кеңейтті. Сондықтан оны бірегей және техникалық жағынан күрделі дерекқорлардың бірі ретінде қарастырған жөн.

doRiNA 2.0 әзірлеушілері miRNA және RBP мақсатты сайттарындағы барлық қолжетімді деректерді қоғамдық доменнен жинады және біріктірді. doRiNA 2.0 жүйесіне 67-ден астам жаңа жалпыға қолжетімді RBP деректер жинағы қосылды. doRiNA-ның соңғы нұсқасында миРНК және

олардың мақсаттары есептеу болжамдарымен де, химерикалық секвенирлеуді оқу арқылы жаңа эксперименттік әдістермен де анықталды. *Силикода* сенімді болмауына байланысты RBP мақсатты сайттарының болжамдары, кураторлар жоғары ажыратымдылықтағы, транскриптомдық кең CLIP эксперименттеріне назар аударуды шешті. Барлық үміткер miRNA мақсатты сайттары әлі күнге дейін жасырын Марков үлгісі бойынша ықтималдық бағалауға жатады. Адамның, тінтуірдің, дөңгелек құрттың және шыбынның әртүрлі ұяшық сызықтарынан алынған деректер UCSC Genome шолғышымен координаттар мен аннотация тректерін біріктіруге мүмкіндік беретін Browser Extensible Data (BED) пішімінде қол жетімді. 2.0 нұсқасындағы соңғы жаңартулар алдыңғы нұсқадан әртүрлі жақсартуларды қамтамасыз етеді. doRiNA әзірлеушілері олардың репозиторийінің айналасындағы инфрақұрылым мен өзара әрекеттестікке ерекше көңіл бөлді. doRiNA 2.0 енді бірнеше маңызды деректер сипаттамаларын алдын ала есептеу арқылы сұраудың жоғары жылдамдығы мен күрделілігіне қол жеткізе алады [38]. Сыртқы әзірлеушілер doRiNA 2.0-ді үшінші тарап талдау құбырларына репрезентативті күйді жіберу қолданбалы бағдарлама интерфейсі (API) арқылы оңай біріктіре алады, ал Python API пайдаланушылар жергілікті сұраулар үшін пайдалана алады. Әзірлеушілер сонымен қатар дәстүрлі Common Gateway Interface (CGI) және Structured Query Language (MySQL) іске асыруларынан көшіп кетті және оның орнына жылдам кілт-мәнді кэш пен қойманы (redis.io), сондай-ақ жиі қойылатын сұрауларды жадтағы кэштеуді пайдаланды. жылдамырақ қол жеткізу. Айналанған сайттар мен дерекқор серверлері жоғары қызмет қолжетімділігіне қол жеткізу үшін doRiNA 2.0 арқылы пайдаланылады. Веб қолданбасы да, API интерфейстері де зерттеуге және коммерциялық қол жеткізуге және қайта пайдалануға рұқсат беретін Open Source Interconnection бекіткен ашық бастапқы лицензия бойынша қол жетімді. doRiNA әзірлеушілері сыртқы әзірлеушілерді осы miRNA репозиторийін бейімдеуге шақыра отырып, пайдаланушыға ыңғайлы ортаны қамтамасыз ететін *экожүйені құрды*.

SomamiR

SomamiR ісік ауруындағы миРНҚ функциясына соматикалық және ұрықтық мутациялардың әсерін зерттеу үшін гетерогенді деректер жиынын біріктіру үшін жасалған. Ол арнайы эксперименталды түрде анықталған ұрық сызығы мен қатерлі ісікке байланысты соматикалық миРНҚ мутацияларын, олардың мақсатты учаскелерімен бірге қамтиды. Жұптасқан қалыпты және қатерлі ісік үлгілерінің тұтас геномдық реттілігі нәтижесінде анықталған соматикалық мутациялардың барлығы 15 көзі талданды және SomamiR-ге енгізілді.

Мутациялардың SomamiR-дегі мақсатты сайттарға қалай әсер ететінін болжау үшін үш әдіс қолданылды. Біріншіден, соматикалық мутациялардың миРНҚ-байланыстыратын жерлерді қалай өзгертуі мүмкін екендігінің толық тізімі Элвангер және басқалары белгілеген әдістермен жасалды. Екіншіден, екі танымал miRNA мақсатты болжау алгоритмі, TargetScan және PITA,

функционалдык байланыстыру орындарын өзгерту ықтималдығы жоғары мутацияларды анықтау үшін пайдаланылды. Үшіншіден, ақпараттың бес негізгі түрі SomamIR-де miRNA-ға, гендерге және мақсатты орындарға түсініктеме беру үшін пайдаланылды: ассоциациялық зерттеулердің нәтижелері, гендік жолдар, дәйектілікті сақтау, ісіктегі миРНҚ экспрессиясы және ұрық сызығының мутациялары. Қауымдастық зерттеулері үшін Ұлттық Адам геномын зерттеу институтының (NHGRI) GWAS каталогындағы қатерлі ісіктің геномдық ассоциациялық зерттеулерінен (GWAS) жоғары балл жинайтын маркерлер жиналды. Әзірлеушілер сонымен қатар KEGG көмегімен miRNA мақсатты сайттарын өзгертетін соматикалық мутациялары бар гендердің функционалдык аннотациясын жүргізді. Әрі қарай олар әрбір жолдағы миРНҚ мақсатты сайттарынан соматикалық мутациялары бар гендерді ерекше атап өтті. miRNA-мақсатты болжауды жақсарту үшін түрлер бойынша мақсатты сайт ретін сақтау қолданылды. Омыртқалы жануарлар геномдарының 46-бағытты multiZ теңестіруі болжамды мақсатты учаскенің реттілігі сақталғанын анықтау үшін пайдаланылды. Қатерлі ісікке байланысты соматикалық жасуша мутацияларын жақсырақ түсіну үшін TCGA-да сақталған әр түрлі қатерлі ісік геномын секвенирлеу жобаларынан миРНҚ экспрессиясы деректері де жиналды. Соматикалық жасуша мутацияларына қоса, PolymiRTS-тен болжамды және эксперименттік miRNA мақсатты учаскелерін өзгертетін ұрық сызығының мутациялары жиналды. PolymiRTS атауы миРНҚ-лардағы және олардың мақсатты учаскелеріндегі полиморфизмдерден шыққан. PolymiRTS — молекулалық, физиологиялық және мінез-құлық ауру фенотиптеріне сілтемелерді анықтау үшін миРНҚ-лардағы немесе олардың мақсатты учаскелеріндегі бірізділік полиморфизмдерін қадағалауға және анықтауға арналған дерекқор.

SomamIR-де әрбір ген гендегі miRNA мақсатты сайттарын өзгертетін, сондай-ақ қатерлі ісіктің нақты түрлерімен байланыстыратын барлық соматикалық мутацияларды қамтамасыз ету үшін бір веб-бетпен ұсынылған. Генді білдіретін әрбір веб-бетке дерекқордың басты бетінен байланыстырылған бірнеше шолуға болатын кестелер арқылы да қол жеткізуге болады [39]. Бұл шолуға болатын кестелер миРНҚ-лардағы және тиісті мақсатты тораптардағы соматикалық мутацияларды қамтиды. Сонымен қатар, бұл мутацияларды әртүрлі қатерлі ісік түрлерімен байланыстыратын тәжірибелік дәлелдер де осы кестелерге енгізілген. Екі қосымша кестені ассоциациялық зерттеулер мен KEGG гендік жолдары контекстінде дерекқор жазбаларын шолу үшін пайдалануға болады. SomamIR сонымен қатар дерекқордан іздеу үшін келесі критерийлерге мүмкіндік береді: miRNA, ген белгісі, RefSeq ID және хромосоманың орналасуы. Іздеуді веб-сайттағы пішін арқылы немесе бірнеше термині бар пакеттік файлды жүктеп салу арқылы орындауға болады. Әрі қарай талдау үшін дерекқорды талдауға мүдделі пайдаланушылар үшін SomamIR толық мазмұнын мына жерден жүктеп алуға болады.

Жоғарыда сипатталған дерекқорлар тек miRNA-ларды ашуға және түсінуге арналған болса да, басқа репозиторийлер биомаркерлердің әртүрлі түрлерінен

ұқсас ақпаратты қамтуы мүмкін. Биомаркерлердің бірнеше түріне қатысты деректерді санаттаудағы осындай күш-жігердің бірі Ұлттық онкологиялық институттың EDRN болып табылады. EDRN тек реттілік деңгейіндегі репозиторий ретінде белгіленбегенімен, биомаркер деректерін, соның ішінде miRNA-ларды информатика бөлімінде табуға болады [40]. Информатика бөлімінде биомаркер дерекқорына сілтеме бар бірнеше құралдар баросы шолуға ең сәйкес келеді. Деректер базасы одан әрі бес бөлімге бөлінген: биомаркерлер, зерттеулер, жарияланымдар, терминдер/глоссарий және сайттар. Кейбір деректерді геномға/ақуызға/генге салыстыру арқылы сұрыпталған жалғыз нуклеотидті вариация және ауру ассоциациясының дерекқоры BioMuta көмегімен көруге болады. Соңында, EDRN қауымдастық үшін биомаркерлік биоинформатика стандарттары мен онтологиясын құруға бағытталған.

2 ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ

2.1 NCBI

NCBI (National Center for Biotechnological Information) - 1992 жылдың қазан айында GenBank ДНҚ тізбегі дерекқоры үшін жауапкершілікті өз мойнына алды. Молекулярлық биология бойынша жоғары білімі бар NCBI қызметкерлері дерекқорды жеке зертханалар ұсынған реттіліктерден және халықаралық нуклеотидтер тізбегі дерекқорларымен, Еуропалық молекулалық биология зертханасымен (EMBL) деректер алмасу арқылы құрады. Жапонияның ДНҚ деректер базасы (DDBJ). АҚШ патенттер және сауда белгілері жөніндегі кеңсемен келісімдер патенттелген реттілік деректерін біріктіруге мүмкіндік береді.

GenBank - тен басқа, NCBI медициналық және ғылыми қауымдастықтарға арналған әртүрлі дерекқорларды қолдайды және таратады. Оларға адамдағы онлайн мендельдік мұра (OMIM), 3D ақуыз құрылымдарының молекулалық модельдеу деректер базасы (MMDB), адам геномының гендік картасы, таксономия шолғышы және қатерлі ісік геномының анатомиясы жобасы (CGAP) кіреді. Ұлттық онкологиялық институт.

Entrez - пайдаланушыларға реттілікке, картаға, таксономияға және құрылымдық деректерге біріктірілген қатынасты қамтамасыз ететін NCBI іздеу және іздеу жүйесі. Entrez сонымен қатар тізбектер мен хромосома карталарының графикалық көрінісін береді [46]. Entrez бағдарламасының қуатты және бірегей ерекшелігі - қатысты тізбектерді, құрылымдарды және сілтемелерді шығарып алу мүмкіндігі. Журнал әдебиеті PubMed арқылы қол жетімді, веб-іздеу интерфейсі MEDLINE-да 11 миллионнан астам журнал сілтемелеріне қол жеткізуге мүмкіндік береді және қатысушы баспалардың веб-сайттарындағы толық мәтінді мақалаларға сілтемелерді қамтиды.

BLAST - NCBI-де әзірленген және гендер мен генетикалық ерекшеліктерді анықтауда маңызды рөл атқарады [47]. BLAST 15 секундтан аз уақыт ішінде бүкіл ДНҚ дерекқорына қарсы жүйелі іздеулерді орындай алады. NCBI ұсынатын қосымша бағдарламалық құралдарға мыналар жатады: Open Reading Frame Finder (ORF Finder), Электрондық ПТР және тізбекті жіберу құралдары, Sequin және BankIt. Барлық NCBI дерекқорлары мен бағдарламалық құралдары WWW немесе FTP арқылы қол жетімді. NCBI-де мәтінді іздеу немесе ұқсастықты іздеу үшін дерекқорларға қол жеткізудің баламалы жолын ұсынатын электрондық пошта серверлері бар .

Молекулярлық биология ақпаратының ұлттық ресурсы ретінде NCBI миссиясы денсаулық пен ауруды басқаратын іргелі молекулалық және генетикалық процестерді түсінуге көмектесетін жаңа ақпараттық технологияларды әзірлеу болып табылады. Нақтырақ айтқанда, NCBI-ге молекулалық биология, биохимия және генетика туралы білімді сақтау және талдау үшін автоматтандырылған жүйелерді құру жүктелді; ғылыми-медициналық қоғамдастықтың осындай деректер базасы мен бағдарламалық қамтамасыз етуді пайдалануына жәрдемдесу; ұлттық және халықаралық

деңгейде биотехнологиялық ақпаратты жинау бойынша күш-жігерді үйлестіру; және биологиялық маңызды молекулалардың құрылымы мен қызметін талдау үшін ақпаратты компьютерлік өндеудің озық әдістеріне зерттеулер жүргізу.

NCBI міндеттері [43]:

- математикалық және есептеу әдістерін қолдана отырып, молекулалық деңгейде іргелі биомедициналық мәселелер бойынша зерттеулер жүргізеді.

- бірнеше NIH институттарымен, академиялық ортамен, өнеркәсіппен және басқа да мемлекеттік органдармен ынтымақтастықты қолдайды.

- кездесулерге, семинарларға және лекциялар серияларына демеушілік жасау арқылы ғылыми коммуникацияны дамытады.

- NIH Intramural Research бағдарламасы арқылы постдокторанттар үшін есептеу биологиясындағы іргелі және қолданбалы зерттеулер бойынша оқытуды қолдайды.

- Ғылыми келушілер бағдарламасы арқылы халықаралық ғылыми қоғамдастықтың мүшелерін информатика саласындағы зерттеулер мен оқытуға тартады.

- ғылыми және медициналық қауымдастықтар үшін әртүрлі дерекқорлар мен бағдарламалық қамтамасыз етуді әзірлейді, таратады, қолдайды және қол жеткізуді үйлестіреді.

- деректер базасы, деректерді орналастыру және алмасу, биологиялық номенклатура үшін стандарттарды әзірлейді және алға жылжытады.

NCBI-де компьютерлік ғалымдардан, молекулалық биологтардан, математиктерден, биохимиктерден, зерттеуші дәрігерлерден және есептеу молекулалық биологиясындағы іргелі және қолданбалы зерттеулерге шоғырланатын құрылымдық биологтардан тұратын көп салалы зерттеу тобы бар [44]. Бұл зерттеушілер іргелі ғылымға маңызды үлес қосып қана қоймай, қолданбалы зерттеу қызметінің жаңа әдістерінің бастауы ретінде де қызмет етеді. Олар бірге математикалық және есептеу әдістерін қолдана отырып, молекулалық деңгейде іргелі биомедициналық мәселелерді зерттейді. Бұл мәселелерге гендерді ұйымдастыру, дәйектілікті талдау және құрылымды болжау кіреді. Ағымдағы ғылыми жобалардың үлгілеріне мыналар кіреді: гендердің ұйымдасуын анықтау және талдау, қайталанатын реттілік үлгілерін, ақуыз домендерін және құрылымдық элементтерді, адам геномының гендік картасын жасау, АИТВ-инфекциясының кинетикасын математикалық модельдеу, деректер қорын іздеу үшін реттілік қателерінің әсерін талдау, мәліметтер базасын іздеу және бірнеше ретті теңестірудің жаңа алгоритмдерін әзірлеу, артық емес реттілік деректер қорын құру, реттілік ұқсастығының статистикалық маңыздылығын бағалаудың математикалық модельдері, және мәтінді іздеуге арналған векторлық модельдер. Сонымен қатар, NCBI тергеушілері NIH ішіндегі бірнеше институттармен, сондай-ақ көптеген академиялық және мемлекеттік зерттеу зертханаларымен тұрақты ынтымақтастықты қолдайды [45]. реттілік ұқсастығының статистикалық маңыздылығын бағалауға арналған математикалық модельдер және мәтінді

іздеуге арналған векторлық модельдер. Сонымен қатар, NCBI тергеушілері NIH ішіндегі бірнеше институттармен, сондай-ақ көптеген академиялық және мемлекеттік зерттеу зертханаларымен тұрақты ынтымақтастықты қолдайды. реттілік ұқсастығының статистикалық маңыздылығын бағалауға арналған математикалық модельдер және мәтінді іздеуге арналған векторлық модельдер. Сонымен қатар, NCBI тергеушілері NIH ішіндегі бірнеше институттармен, сондай-ақ көптеген академиялық және мемлекеттік зерттеу зертханаларымен тұрақты ынтымақтастықты қолдайды.

2.2 MiRbase базасы

Биоинформатикада miRBase микроРНК тізбегі мен аннотацияларының мұрағаты ретінде әрекет ететін биологиялық деректер базасы болып табылады. 2010 жылдың қыркүйегіндегі жағдай бойынша ол 15 172 микроРНК туралы ақпаратты қамтиды. 2018 жылдың наурызына қарай бұл сан 38 589-ға дейін өсті. miRBase тізілімі микроРНК гендеріне жаңа атауларды тағайындаудың орталықтандырылған жүйесін қамтамасыз етеді [48].

miRBase 2003 жылы Сэм Гриффитс-Джонс орнатқан микроРНК тізілімінің ресурсынан өсті. Ана Козомара мен Сэм Гриффитс-Джонстың айтуынша, miRBase бес мақсатты көздейді:

1. МикроРНК үшін дәйекті атау жүйесін қамтамасыз ету
2. Барлық белгілі микроРНК тізбектерін жинайтын орталық орынды қамтамасыз ету.
3. Әрбір микроРНК үшін адамға және компьютерге оқуға болатын ақпаратты қамтамасыз ету
4. Әрбір микроРНК үшін бастапқы дәлелдерді қамтамасыз ету
5. МикроРНК мақсатты ақпаратын біріктіру және байланыстыру.

MiRBase құрамында Aveolata, Chromalveolata, Metazoa, Mycetozoa, Viridiplantae және Вирустарға жататын әртүрлі түрлерге жататын микроРНК бар. Viridiplantae үшін 21 (2014) шығарылымында 73 түрге қатысты деректер бар. Бұған 4800 бірегей жетілген miRNA және 8480 прекурсорлар тізбегі кіреді. MiRBase ағымдағы нұсқасы 22 шығарылым (наурыз 2018). miRBase - барлық микроРНК тізбегі мен аннотацияға арналған негізгі онлайн репозиторий. Ағымдағы шығарылымда (miRBase 16) 140-тан астам түрдегі 15 000-нан астам микроРНК гендік локустары және 17 000-нан астам ерекше жетілген микроРНК тізбегі бар. Терең секвенирлеу технологиялары жаңа микроРНК ашылу жылдамдығының күрт өсуіне әкелді. Біз қысқаша РНК терең секвенирлеу эксперименттерінен miRBase ішіндегі микроРНК-ға дейінгі оқуларды салыстырдық және осы салыстыруларды көру үшін веб-интерфейстерді әзірледік. Пайдаланушы берілген микроРНК аннотациясымен байланысты барлық оқылған деректерді көре алады, эксперимент және санау арқылы оқуды сүзеді және микроРНК-ларды ұлпа мен кезеңге тән өрнек бойынша іздей алады. Бұл деректер микроРНК тізбегінің салыстырмалы экспрессиялық деңгейлері үшін прокси ретінде пайдаланылуы мүмкін, микроРНК аннотациялары мен жетілген микроРНК балама изоформалары үшін

егжей-тегжейлі дәлелдер береді, және алдыңғы аннотацияларды қайта қарауға мүмкіндік беріңіз. miRBase онлайн режимінде қол жетімді.

miRBase - микроРНК тізбегі мен аннотацияларға арналған негізгі онлайн репозиторий. miRBase негізгі мақсаттары:

1. жаңа микроРНК аталатын дәйекті номенклатуралық схеманы құру;
2. барлық жарияланған микроРНК тізбегі үшін орталық репозиторий ретінде әрекет ету және барлық микроРНК деректерін онлайн іздеуді және жаппай жүктеп алуды жеңілдету;
3. микроРНК тізбегінің адам оқи алатын және компьютерлік талдауға болатын аннотациясын қамтамасыз ету (мысалы, функционалдық деректер, сілтемелер, геномдық кескіндер);
4. микроРНК аннотацияларын қолдайтын бастапқы дәлелдерге қол жеткізуді қамтамасыз ету; және
5. микроРНК мақсатты болжамдары мен валидацияларымен байланыстыру және біріктіру.

Өзінің құрылған күнінен бастап miRBase жылдам дамып келе жатқан салада елеулі үлес қоса алатын және көмектесетін бағытталған ресурс ретінде жасалған [49]. Қазіргі уақытта біз деректер түрлерін пайдаланушы жіберулерінен және жаңа микроРНК-ларды сипаттайтын жарияланымдардан аламыз, мысалы, тізбекті анықтау үшін қолданылатын эксперименттік әдіс. МикроРНК атауымен қатар, miRBase шығарылымдар арасындағы жақсартылған аннотацияларды қадағалауға мүмкіндік беру үшін әрбір бағаналы циклге және жетілген реттілікке тұрақты қосылу нөмірін тағайындайды. Барлық дерлік микроРНК-лардың бастапқы транскрипттері аннотацияланбаған күйінде қалады, бірақ біз олар анықталған кезде аннотацияларды қосу механизмін әзірлеуді мақсат етеміз. Геном жинақтары бар жерлерде микроРНК-лар олардың орналасқан жерлерімен салыстырылады, микроРНК кластерлері бөлектеледі және аннотацияланған ақуызды кодтаушы гендермен қабаттасулар сипатталады. МикроРНК отбасылары құрылады және басқа дерекқорлардағы жазбаларға, болжамды мақсаттарға және негізгі әдебиеттерге сілтемелер беріледі. miRBase дәйектілік деректеріне қол жеткізудің бірнеше әдістерін ұсынады: шолу, реттілік ұқсастығы, геномдық координат аралықтары, кілт сөзді іздеу және жаппай жүктеу арқылы. МикроРНК генінің номенклатурасы және miRBase қол жетімді деректер түрлерінің егжей-тегжейлері бұрын талқыланған болатын. Біз мұнда дерекқордың өсуіне, терең реттелген деректерді біріктіру үшін соңғы әзірлемелерге және болашақ жоспарларға назар аударамыз.

2.3 miRNA-мен гендердің өзара байланысуын анықтайтын miRWalk бағдарламасы

miRWalk – адамның, тышқанның, егеуқұйрықтың, ит пен сиырдың белгілі гендерінің болжамды және расталған miRNA-байланыстыратын жерлерін генерациялайтын интуитивті интерфейсті қамтамасыз ететін ашық бастапқы платформа. miRWalk бағдарламасының өзегі - 5'-UTR, CDS және 3'-UTR қоса

алғанда, толық транскрипт тізбегін іздейтін TarPmiR кездейсоқ орман негізіндегі тәсіл бағдарламалық құралы арқылы miRNA мақсатты сайты болжау [50]. Сонымен қатар, ол болжанған және расталған miRNA-мақсат әрекеттесуі бар нәтижелерді басқа дерекқорларды біріктіреді. Модульдік дизайн мен кеңейтуге, сондай-ақ жылдам жаңарту цикліне назар аударылады.

miRWalk алгоритмінің және автоматтандырылған мәтінді өңдеу модулінің жұмыс процесі. miRWalk екі модульден тұрады, яғни болжамды мақсат және тексерілген мақсат. «Болжамды мақсат», miRWalk miRNAs және барлық жүктелген тізбектер арасындағы ең ұзақ қосымша сәйкестіктерді іздейді. Одан кейін ол белокты кодтауда (төрт аймақ, яғни Промотер, 5'-UTR, CDS және 3'-UTR) және митохондриялық гендердегі барлық анықталған хиттерді жіктейді. Содан кейін талданатын тізбегіндегі қосалқы тізбектің (ең ұзын миРНК байланыстыру орындары) кездейсоқ сәйкестіктерінің ықтималдық таралуы Пуассон үлестірімі арқылы есептеледі. Одан кейін miRWalk анықталған miRNA байланыстыру орындарын сегіз белгіленген miRNA мақсатты болжау бағдарламасынан алынған нәтижелермен салыстырады. «Тексерілген мақсат», таңдалған сөздіктерді пайдалану арқылы PubMed мақалаларының тақырыптарында/конспектiлерінде автоматтандырылған мәтінді іздеуді жүзеге асырады.

miRWalk дерекқоры гендердің миРНК өзара әрекеттесуі туралы соңғы ақпаратты береді [51]. Анық құрылымдалған және интуитивті интерфейс арқылы пайдаланушылар деректерді жылдам және сәтті түсіріп, статистикалық талдаулар жүргізе алады және Gene-miRNA желілерін визуализациялай және жүктей алады. Деректердің ақысыз қол жетімділігі және тұрақты жаңартылуы, әсіресе ғылымда өте маңызды фактор болып табылады. miRWalk 2011 жылы басталды және үнемі жаңартылып, әрі қарай дамып отырады. Бұл интегративті тәсіл пайдаланушыларға бірнеше miRNA рөлдерін жақсы түсіну және олардың гендік мақсаттарын оңтайландыру үшін маңызды miRNA нысандарын оңай анықтауға мүмкіндік береді.

3 НӘТИЖЕЛЕР МЕН ТАЛҚЫЛАУЛАР

3.1 Биоинформаткалық miRWalk бағдарламаларының көмегімен есептелінген жұмыстың нәтижелері

Біздің зерттеу жұмысымыздың нәтижесінде miRWalk бағдарламасының есептеуі бойынша CDX2-генінің мРНҚ тізбектерімен 2490 - микроРНҚ-дың өзара байланыстары анықталды. Төмендегі кестеде CDX2-генінің мРНҚ тізбектерімен hsa-let-7a-5p, hsa-let-7a-2-3p, hsa-let-7b-5p, hsa-let-7b-3p, hsa-let-7c-5p, hsa-let-7d-5p микроРНҚ-ның байланысын мысал ретінде көрсеттік (3 кесте).

3-кесте. CDX2-генінің микроРНҚ-мен өзара әрекеттесулері

| микроРНҚ | Ген | Байланысу аймағы | Байланысудың басталуы | Байланысу энергиясы |
|-----------------|------|------------------|-----------------------|---------------------|
| hsa-let-7a-5p | CDX2 | 3UTR | 1593,1609 | -8.684 |
| hsa-let-7a-5p | CDX2 | 3UTR | 1702,1716 | -5.818 |
| hsa-let-7a-2-3p | CDX2 | 5UTR | 89,131 | -13.601 |
| hsa-let-7b-5p | CDX2 | CDS | 690,711 | -7.483 |
| hsa-let-7b-5p | CDX2 | 3UTR | 1350,1373 | -7.38 |
| hsa-let-7b-3p | CDX2 | 5UTR | 74,92 | -18.258 |
| hsa-let-7b-3p | CDX2 | 3UTR | 2148,2171 | -9.55 |
| hsa-let-7c-5p | CDX2 | 3UTR | 1350,1373 | -7.38 |
| hsa-let-7c-5p | CDX2 | 3UTR | 1695,1716 | -5.818 |
| hsa-let-7d-5p | CDX2 | 3UTR | 1573,1610 | -8.828 |

Байланысу схемаларын келесі 5-суреттен көруімізге болады. Бұл жерде байланысудың басталуы 1593 болса, ал байланысу энергиясы -8.684 бос энергия көрсеткен.

| | |
|--|----------------------|
| miRNA | hsa-let-7a-5p |
| RefseqID | NM_001265 |
| GeneSymbol | CDX2 |
| Binding Site | 1593,1609 |
| Score | 0.923 |
| Seed | 0 |
| Au | 0.397 |
| Energy | -18.7 |
| Binding Len | 16 |
| Me | -8.684 |
| PhyloPstem | 0.0 |
| PhyloPflank | 0.0 |
| Longest Consecutive Pairings | 9 |
| Position Of Longest Consecutive Pairings | 1 |
| Pairings In 3prime End | 3 |
| Position | 3UTR |



5 Сурет – miRWalk бағдарламасының көмегімен есептелінген *CDX2*-генінің hsa-let-7a-5p-мен байланысы

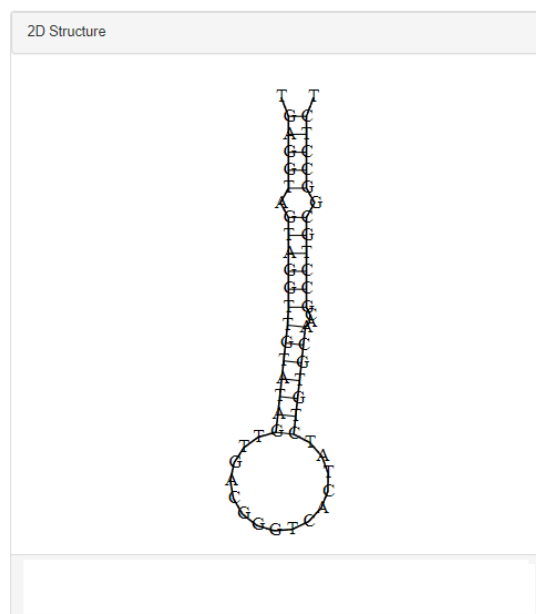
Біздің зерттеу жұмысымыздың кезінде miRWalk бағдарламасының есептеуі бойынша *GATA4* генінің мРНҚ тізбектерімен 6307 - микроРНҚ-ның өзара байланыстары анықталды. Төмендегі 4-кестеде *GATA4*-генінің мРНҚ тізбектерімен hsa-let-7a-5p, hsa-let-7a-2-3p, hsa-let-7b-5p, hsa-let-7b-3p микроРНҚ-ның байланысын мысал ретінде көрсеттік. Сонымен қатар, байланысу схемаларын 6-суретте берілген. Мысалы, юайланысудың басталуы 1119 болса, ал байланысу энергиясы -11.674 бос энергиямен өзара әрекеттескен.

4 кесте. *GATA4* -генінің микроРНҚ-мен өзара әрекеттесулері

| микроРНҚ | Ген | Байланысу аймағы | Байланысудың басталуы | Байланысу энергиясы |
|-----------------|--------------|------------------|-----------------------|---------------------|
| hsa-let-7a-5p | <i>GATA4</i> | CDS | 1258,1293 | -5.337 |
| hsa-let-7a-2-3p | <i>GATA4</i> | 3UTR | 2445,2462 | -18.399 |
| hsa-let-7b-5p | <i>GATA4</i> | 3UTR | 2901,2931 | -6.072 |

| микрРНК | Ген | Байланысу аймағы | Байланысудың басталуы | Байланысу энергиясы |
|-----------------|--------------|------------------|-----------------------|---------------------|
| hsa-let-7b-3p | <i>GATA4</i> | CDS | 1199,1217 | -11.674 |
| hsa-let-7b-3p | <i>GATA4</i> | CDS | 1420,1439 | -11.799 |
| hsa-let-7c-5p | <i>GATA4</i> | CDS | 1280,1300 | -6.552 |
| hsa-let-7c-3p | <i>GATA4</i> | 3UTR | 2445,2460 | -20.713 |
| hsa-let-7e-3p | <i>GATA4</i> | 3UTR | 2445,2462 | -18.399 |
| hsa-let-7f-1-3p | <i>GATA4</i> | CDS | 1420,1439 | -14.577 |
| hsa-let-7f-1-3p | <i>GATA4</i> | CDS | 1199,1217 | -10.617 |

| Details | |
|--|-----------------------|
| miRNA | hsa-let-7a-5p |
| RefseqID | NM_001308093 |
| GeneSymbol | GATA4 |
| Binding Site | 1258,1293 |
| Score | 0.846 |
| Seed | 0 |
| Au | 0.397 |
| Energy | -24.6 |
| Binding Len | 23 |
| Me | -5.337 |
| Phylostem | 1.4932823400000002 |
| Phyloflank | 2.72129547 |
| Longest Consecutive Pairings | 7 |
| Position Of Longest Consecutive Pairings | 15 |
| Pairings In 3prime End | 6 |
| Position | CDS |



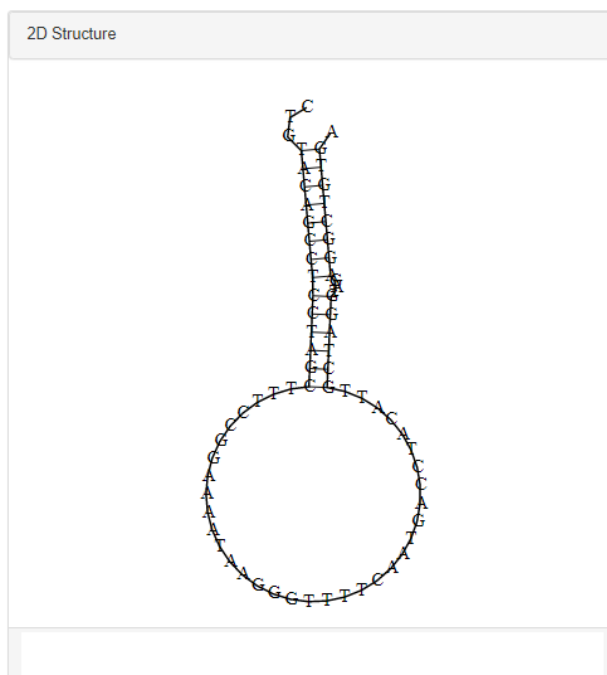
6 Сурет – miRWalk бағдарламасының көмегімен есептелінген *GATA4*-генінің hsa-let-7a-5p-мен байланысы

Біздің зерттеу жұмысымыздың нәтижесінде miRWalk бағдарламасының есептеуі бойынша *LRG5*-генінің мРНҚ тізбектерімен 7675 - микроРНҚ-ның өзара байланыстары анықталды. Төмендегі 5-кестеде *LRD5*-генінің мРНҚ тізбектерімен *hsa-let-7a-5-3p*,*hsa-let-7b-5p*,*hsa-let-7d-5p*,*hsa-let-7d-5p*,*hsa-let-7e-5p*, *hsa-let-7e-5p*,*hsa-let-7e-3p*, *hsa-miR-15a-5p* микроРНҚ-ның байланысын мысал ретінде көрсеттік. Ал, олардың байланысу схемаларын 7-суретте көруге болады. Байланысудың басталуы 3347 болса, ал байланысу энергиясы -6.515 бос энергия көрсеткен.

5 кесте. *LGR5*-генінің микроРНҚ-мен өзара әрекеттесулері

| микроРНҚ | Ген | Байланысу аймағы | Байланысудың басталуы | Байланысу энергиясы |
|------------------------|-------------|------------------|-----------------------|---------------------|
| <i>hsa-let-7a-2-3p</i> | <i>LGR5</i> | 3UTR | 3347,3395 | -6.515 |
| <i>hsa-let-7b-5p</i> | <i>LGR5</i> | CDS | 977,1001 | -7.795 |
| <i>hsa-let-7d-5p</i> | <i>LGR5</i> | CDS | 2271,2290 | -5.939 |
| <i>hsa-let-7d-5p</i> | <i>LGR5</i> | 5UTR | 64,105 | -6.724 |
| <i>hsa-let-7e-5p</i> | <i>LGR5</i> | CDS | 484,496 | -6.782 |
| <i>hsa-let-7e-5p</i> | <i>LGR5</i> | 3UTR | 3879,3898 | -9.547 |
| <i>hsa-let-7e-3p</i> | <i>LGR5</i> | 3UTR | 3347,3395 | -6.515 |
| <i>hsa-miR-15a-5p</i> | <i>LGR5</i> | CDS | 318,332 | -12.255 |
| <i>hsa-miR-15a-3p</i> | <i>LGR5</i> | CDS | 344,366 | -14.208 |
| <i>hsa-miR-15a-3p</i> | <i>LGR5</i> | CDS | 2312,2333 | -9.861 |

| Details | |
|--|----------------------|
| miRNA | hsa-let-7a-2-3p |
| RefseqID | NM_001277226 |
| GeneSymbol | LGR5 |
| Binding Site | 3347,3395 |
| Score | 0.923 |
| Seed | 0 |
| Au | 0.574 |
| Energy | -22.1 |
| Binding Len | 19 |
| Me | -6.515 |
| Phylostem | 0.0 |
| Phyloflank | 0.0 |
| Longest Consecutive Pairings | 8 |
| Position Of Longest Consecutive Pairings | 1 |
| Pairings In 3prime End | 3 |
| Position | 3UTR |



7 Сурет – miRWalk бағдарламасының көмегімен есептелінген *LRG5*-генінің hsa-let-7a-5p-мен байланысы

ҚОРЫТЫНДЫ

Қазіргі таңда кез келген ішек иммундық жүйесің алдын алуда арнайы диагностикалар, оны емдеудің әдіс тәсілдері жүйелі емес. Осыған орай бүгінгі күні молекулалық биология және генетика саласында miRNA-ның алатын орны ерекше. Айтып кеткендей miRNA-лар гендердің реттелуіне ғана қатысып қоймай, организмде әртүрлі биологиялық процестерге жауапты.

Біздің ішек иммундық жүйесін реттеудегі дамуына байланысты miRNA-дың гендердің mRNA-мен әрекеттесуін биоинформатикалық түрғыда зерттеу тақырыбымыз бойынша қойылған міндеттерден келесідей нәтижелер алынды:

-Биоинформатикалық бағдарламалардың көмегімен ішек иммундық жүйесінде негізгі қызмет атқаратын 18 (*ABLIM1, BAZ2A, CBX3, CD3EAP, CDK6, REEP3, ANO8, ARHGAP35, ARRBI, BDH1, DOK6, E2F8, EHD3, FAM163A, GLI2, MNT, WNT4, ZRANB1*) гендерді анықтап, олардың тізімін жасадық.

-Электрондық дерекқорлар базасынан негізгі miRNA-ның нысана-гендерін және олардың байланысу ерекшеліктерін анықтадық.

- miRWalk компьютерлік бағдарламалардың көмегімен - байланысатын атты miR-6885-3p, miR-8485, miR-5011-5p, miR-371b-5p, miR-371b-5p, miR-5680, miR-186-5p, miR-6867-5p, miR-6512-5p, miR-665, miR-642a-5p, miR-9-5p, miR-190a-3p, miR-6884-3p, miR-185-3p, let-7c-3p, miR-4430, miR-95-5p, miR-190a-3p miRNA-дың әрекеттесетін ішек иммундық жүйесі нысана гендерін анықтадық.

- miRDB және RNA22 атты биоинформатикалық бағдарламалардың есептеуін алтернативті түрде салыстыру ретінде қолданып, miRWalk бағдарламасымен есептеудің дәлдігін көрсете алдық.

Осы аталған miRNA-мен гендердің тобын ішек иммундық жүйесі диагностикалауда болжамды түрде биомаркер ретінде ұсынуға болады. Өйткені осы аталған miRNA-мен байланысқан гендер әртүрлі ішек иммундық жүйесінде негізгі қызмет атқарады. Сонымен қатар осы ұсынған miRNA-мен гендердің тобын эксперименттік жағдайда зерттеуге бағыт бағдар ретінде таңдап алып, эксперименттік жүйемен салыстырып көру алдағы магистрлік жұмыстарымда орындалатын болады.

ҚЫСҚАРТУЛАР ТІЗІМІ

RNA – рибонуклеин қышқылы

mRNA – ақпараттық рибонуклеин қышқылы

miRNA – микро рибонуклеин қышқылы

UTR – кодталмайтын аймақ

miRBase - микроРНК деректер базасы

NCBI-Ұлттық биотехнологиялық ақпарат орталығы

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Nutr Healthy Aging. 2018; 4(4): 267–285.
2. Lin L., Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases // BMC Immunology. -2017. -Vol. 18. -P. 2. doi: 10.1186/s12865-016-0187-3.
3. Kozhevnikov A.A., Raskina K.V., Marty`nova E.Yu. i dr. Kishechnaya mikrobiota: sovremenny`e predstavleniya o vidovom sostave, funkciyax i metodax issledovaniya // RMZh. -2017. № 17.- S. 1244–1247
4. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body // PLoS Biology. 2016. -Vol. 14 (8). e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.
5. Blat S.F., Xavkin A. I. Mikrobiocenoz kishechnika i immunitet // Ros Vestn Perinatol Pediat- 2011. -T. 1 (56). -S. 66–72
6. Nochi T., Denton P. W., Wahl A., Garcia J. V. Cryptopatches are essential for the development of human GALT // Cell reports.- 2013.- Vol. 3 (6). -P. 1874–1884. doi: 10.1016/j.celrep.2013.05.037.
7. El Aidy S., Dinan T. G., Cryan J. F. Gut Microbiota: The Conductor in the Orchestra of Immune-Neuroendocrine Communication // -Clin Ther. -2015.
8. Littman D. R., Pamer E. G. Role of the commensal microbiota in normal and pathogenic host immune responses
9. Ambros, V. Micrnas: Tiny regulators with great potential. Cell -2001, -107, 823–826.
10. Friedman, R.C.; Farh, K.K.; Burge, C.B.; Bartel, D.P. Most mammalian mrnas are conserved targets of micrnas. Genome Res. -2009, -19, 92–105
11. Rinninella, E.; Raoul, P.; Cintoni, M.; Franceschi, F.; Miggiano, G.A.D.; Gasbarrini, A.; Mele, M.C. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. Microorganisms -2019,- 7, 14.
12. Lin, L.; Zhang, J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. BMC Immunol. -2017, -18, 2.
13. Moein, S.; Vaghari-Tabari, M.; Qujeq, D.; Majidinia, M.; Nabavi, S.M.; Yousefi, B. Mirnas and inflammatory bowel disease: An interesting new story. J. Cell Physiol. -2019, 234, -3277–3293.
14. Kalla, R.; Ventham, N.T.; Kennedy, N.A.; Quintana, J.F.; Nimmo, E.R.; Buck, A.H.; Satsangi, J. Micrnas: New players in ibd. Gut -2015, -64, 504.
15. Aguilar, C.; Mano, M.; Eulalio, A. Micrnas at the host-bacteria interface: Host defense or bacterial offense. Trends Microbiol. - 2019, 27, -206–218.
16. Belcheva, A. Micrnas at the epicenter of intestinal homeostasis. Bioessays - 2017, -39.
17. Liu, S.; da Cunha, A.P.; Rezende, R.M.; Cialic, R.; Wei, Z.; Bry, L.; Comstock, L.E.; Gandhi, R.; Weiner, H.L. The host shapes the gut microbiota via fecal micrna. Cell Host Microbe -2016, 19, -32–43.

18. Yuan, C.; Burns, M.B.; Subramanian, S.; Blekhman, R. Interaction between host micrnas and the gut microbiota in colorectal cancer. *mSystems* -2018,-3.
19. Viennois, E.; Chassaing, B.; Merlin, D. Host-derived fecal micrnas can indicate gut microbiota healthiness and ability to induce inflammation. *Theranostics* -2019, 9, -4542–4557.
20. William Rennie, Shaveta Kanoria, Chaochun Liu, Bibekanand Mallick,* Dang Long,** Adam Wolenc, C. Steven Carmack, Jun Lu,# and Ye Ding -2016 ; 13(6): -554–560.
21. Leigh-Ann MacFarlane and Paul R. Murphy* *Curr Genomics*. -2010 ; 11(7): - 537–561.
22. Сюй Дж, Чжан Р, Шэн Ы, Лю Г, Лу Х, Ву Ци. Омыртқалы жануарлардың микроРНҚ мақсатты учаскелеріндегі эволюциялық эволюциясы. Геномды зерттеу. -2013;23(11):-1810–6. pmid:24077390; PubMed Орталық PMCID: PMC3814881.
23. Агарвал V, Bell GW, Nam JW, Bartel DP. Сүтқоректілердің мРНҚ-ларындағы тиімді микроРНҚ мақсатты учаскелерін болжау. *eLife*. - 2015;4. -pmid:26267216; PubMed Орталық PMCID: PMC4532895.
24. Bandyopadhyay S, Ghosh D, Mitra R, Zhao Z. MBSTAR: микроРНҚ нысандарындағы нақты функционалды байланыстыру учаскелерін болжау үшін бірнеше даналық оқыту. Ғылыми есептер. -2015;- 5:8004. pmid:25614300; PubMed Орталық PMCID: PMC4648438.
25. Ding J, Li X, Hu H. TarPmiR: microRNA мақсатты сайтты болжау үшін жаңа тәсіл. *Биоинформатика*. -2016;32(18):2768–75. pmid:27207945; PubMed Орталық PMCID: PMC5018371
26. Huang JC, Babak T, Corson TW, Chua G, Khan S, Gallie BL және т.б. Адамның микроРНҚ нысандарын анықтау үшін өрнек профилін жасау деректерін пайдалану. *Табиғат әдістері*.- 2007;4(12):1045–9. pmid: 18026111.
27. Griffiths-Jones S. miRBase: микроРНҚ тізбегі және аннотация. *Биоинформатикадағы ағымдағы хаттамалар*. -2010; -12-тарау: 12-бірлік 9 1–0. pmid: 20205188.
28. Chou CH, Shrestha S, Yang CD, Chang NW, Lin YL, Liao KW және т.б. miRTarBase жаңартуы -2018: эксперименталды түрде расталған микроРНҚ-мақсат өзара әрекеттесуіне арналған ресурс. *Нуклеин қышқылдарын зерттеу*. -2017. -pmid: 29126174.
29. Dweeer H, Gretz N, Sticht C. miRWalk дерекқоры miRNA-нысандық өзара әрекеттесу үшін. *Молекулалық биологиядағы әдістер*.- 2014; -1182:289–305. pmid: 25055920.
30. Крик Ф. Молекулярлық биологияның орталық догмасы. *Табиғат*. -1970; - 227 (5258):561–3.
31. Azuaje F, Devaux Y, Wagner D. Жүрек-қан тамырлары биомаркерін ашуға арналған есептеу биологиясы. *Қысқаша биоинформ.* -2009; 10 (4):367–77. doi: 10.1093/bib/bbp008.

32. Джеффри С.С. МикроРНК көмегімен қатерлі ісік биомаркерінің профилін жасау. *Nat Biotechnol.* -2008; 26 (4):400–1. doi: 10.1038/nbt0408-400.
33. Мело С.А., Эстеллер М. Қатерлі ісік кезіндегі микроРНК-ның бұзылуы: отпен ойнау. *FEBS Lett.* -2011; 585 (13):2087–99. doi: 10.1016/j.febslet.2010.08.009.
34. Doench JG, Sharp PA. Трансляциялық репрессиядағы микроРНК мақсатты таңдау ерекшелігі. *Genes Dev.* - 2004; 18 (5):504–11. doi: 10.1101/gad.1184404.
35. Косака Н, Игучи Х, Очия Т. Дене сұйықтығындағы микроРНК айналымы: қатерлі ісік диагностикасы мен болжамы үшін жаңа әлеуетті биомаркер. Қатерлі ісік ғылымы. -2010; 101 (10):2087–92. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01650. x.]
36. Lawrie CN, Chi J, Taylor S, et al. Диффузды ірі В жасушалы лимфомадағы микроРНК экспрессиясы иммунофенотиппен, фолликулярлық лимфомадан тірі қалумен және трансформациясымен байланысты. *J Cell Mol Med.* 2009; 13 (7):1248–60. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00628. x.]
37. Ван З, Герштейн М, Снайдер М. RNA-Seq: транскриптомиканың революциялық құралы. *Нат Рев Генет.* - 2009; 10 (1):57–63. doi: 10.1038/nrg2484.]
38. Мардис ER. Келесі буын секвенирлеу платформалары. *Анну Рев анализ химиясы.* - 2013; 6 (1):-287–303. doi: 10.1146/annurev-anchem-062012-092628.
39. Мардис ER. Келесі ұрпақ секвенирлеу технологиясының генетикаға әсері. *Трендтер Genet.* -2008; 24 (3):133–41. doi: 10.1016/j.tig.2007.12.007.
40. Mutz KO, Heilkenbrinker A, Lönne M, т.б. Келесі ұрпақ секвенциясы арқылы транскриптомды талдау. *Curr Opin биотехнологиясы.* - 2013; 24 (1):22–30. doi: 10.1016/j.copbio.2012.09.004.
41. «Адам геномының жобасы» . *The New York Times* .
42. Жоғарыға өту:- "Ғылыми-зерттеу институты гендік деректерді интернетте орналастырады". *The New York Times* . -1997 жылғы 26 маусым.
43. "Тізбектерден алынған сезім: Стивен Ф. Альтшул BLAST жақсарту туралы" . 2000. Түпнұсқадан мұрағатталған -2007-10-07.
44. Жоғарыға өту:- Мизрачи, Илене (22 тамыз 2007 ж.). GenBank: Нуклеотидтер тізбегі дерекқоры . Ұлттық биотехнологиялық ақпарат орталығы (АҚШ) – www.ncbi.nlm.nih.gov арқылы.
45. "Үй - таксономия - NCBI" . www.ncbi.nlm.nih.gov .
46. Bhaskaran M, Mohan M. MicroRNAs: history, biogenesis, and their evolving role in animal development and disease. *Vet Pathol.* -2014 Jul;51(4):759-74. doi: 10.1177/0300985813502820. Epub -2013 Sep 17. PMID: 24045890; PMCID: PMC4013251.
47. Альтшул Стивен; Гиш Уоррен; Миллер Уэбб; Майерс Евгений; Липман Дэвид(1990). «Жергілікті теңестіруді іздеудің негізгі құралы». *Молекулалық биология журналы.* -**215** (3):403–410. doi : 10.1016/s0022-2836(05)80360-2

48. miRBase: микроРНК аннотациясын және терең реттілік деректерін біріктіру. Козомара А, Гриффитс-Джонс С
49. miRBase: микроРНК геномикасына арналған құралдар. Гриффитс-Джонс С, Саини ХК, ван Донген С, Энрайт А. Дж. *Nuclein Acids Res* -2008 36:D154-D158
50. Vandyopadhyay S, Ghosh D, Mitra R, Zhao Z. MBSTAR: microRNA нысандарындағы арнайы функционалды байланыстыру учаскелерін болжау үшін бірнеше даналық оқыту . Ғылыми есептер .- 2015; 5 :-8004
51. Huang JC, Babak T, Corson TW, Chua G, Khan S, Gallie BL және т.б. Адамның микроРНК мақсаттарын анықтау үшін өрнек профилін жасау деректерін пайдалану . Табиғат әдістері . -2007; -4 (12):1045–9. 10.1038/nmeth1130

Satbayev University,
Химиялық және биохимиялық инженерия
кафедрасының 4 курс студенті Искаков Ринатқа

**ғылыми кеңесшісінің «Ішек иммундық жүйесін реттеудегі
микроРНҚ-дың рөлін *in silico* жағдайында сипаттау»
тақырыбына**

ПІКІРІ

Ғылымның дамуына байланысты *in vitro*, *in vivo*-лық зерттеулермен қатар *in silico*-лық, яғни биоинформатикалық тұрғыда зерттеулерге биология ғылымдарында сұраныс артуда. *In silico*-лық зерттеу барысы эксперименттік зерттеулермен салыстырғанда экономикалық және уақыт жағынан тиімдірек болып келеді. Сонымен қатар алға қойған мақсатты эксперименттік жұмыс барысына бағыт бағдар бере алады. Соңғы жылдары miRNA-ның ішек иммундық жүйесі дамуына жауапты гендердің mRNA-мен өзара әрекеттесуі белсенді түрде зерттелуде. Өйткені miRNA-гендердің реттелуіне қатысатын, кодталмаған РНҚ молекулалары. miRNA-ның әліде болса зерттелмеген қырлары өте көп. Осыған орай Ринаттың зерттеу тақырыбы «Ішек иммундық жүйесін реттеудегі микроРНҚ-дың рөлін *in silico* жағдайында сипаттау» тақырыбында орындалып отыр.

Искаков Ринат Нуржанович 2022-2023 оқу жылының басынан М.А. Айтхожин атындағы молекулалық биология және биохимия институтының «Құрылымдық және функционалдық геномика» зертханасында менің кеңесшілігіммен диплом жұмысы бойынша практикасын өтті. Практикадан өту барысында биоинформатикалық программалармен жұмыс жасауды меңгерді. Ринаттың зерттеу жұмысында гендердің базасы NCBI GenBank, miRNA-дың базасы miRWalk базасынан жүктеп алынды. miRNA-мен гендердің mRNA-ның әрекеттесуі miRDB программасын қолдану арқылы жүзеге асты.

Satbayev University-нің тыюторы



Белкожаев А.М.

02/06/2023

Искаков Ринат Нуржановичтің

дипломдық жұмысына

РЕЦЕНЗИЯ

Мамандығы: 6B05101 – «Химиялық және Биохимиялық инженерия» оқу бағдарламасы бойынша, Биотехнология мамандығы

Тақырыбы: «Ішек иммундық жүйесін реттеудегі микроРНҚ-дың ролін in silico жағдайында сипаттау»

Искаков Ринаттың бакалавр дәрежесі бойынша жазылған дипломдық жұмысы өзекті болып табылады. Өйткені, бүгінгі таңда биоинформатикалық әдістерді қолданып микроРНҚ және гендердің мРНҚ-ның өзара байланысу сайттарын табу, кейбір әлеуметтік маңызы бар ауруларға биомаркер ретінде қолдануға болады. микроРНҚ адам организмінде әр түрлі биологиялық қызметтер атқаруымен ерекшеленеді. микроРНҚ гендердің мРНҚ-мен байланысу арқылы олардың реттілігіне жауап береді.

Дипломдық жұмыстың жазылу барысында тақырыпқа сай сурет, кестелер кездеседі. Қолданылған әдебиет көздері тақырыпқа сай әрі жаңа материалдар қолданылған.

Искаков Ринаттың дипломдық жұмысы тыянақты және талаптарға сай, сондықтанда «Ішек иммундық жүйесін реттеудегі микроРНҚ-дың ролін in silico жағдайында сипаттау» тақырыбы бойынша жазылған жұмысын __ деп бағалаймын.

Рецензент
Б.ғ.д., профессор
Биология және
Биотехнология
факультеті
Атамбаева Ш.А.

«05» 06 2023 ж.



Метаданные

Название

Ишек иммундық жүйесін реттеудегі микроРНҚ-дың рөлін in silico жағдайында сипаттау.docx

Автор

Научный руководитель / Эксперт






Искаков Ринат**Аяз Белкожаев**

Подразделение

ИГИНГД

Список возможных попыток манипуляций с текстом

В этом разделе вы найдете информацию, касающуюся текстовых искажений. Эти искажения в тексте могут говорить о ВОЗМОЖНЫХ манипуляциях в тексте. Искажения в тексте могут носить преднамеренный характер, но чаще, характер технических ошибок при конвертации документа и его сохранении, поэтому мы рекомендуем вам подходить к анализу этого модуля со всей долей ответственности. В случае возникновения вопросов, просим обращаться в нашу службу поддержки.

| | | |
|------------------------|---|-----|
| Замена букв |  | 66 |
| Интервалы |  | 0 |
| Микропробелы |  | 435 |
| Белые знаки |  | 1 |
| Парафразы (SmartMarks) |  | 9 |

Объем найденных подобиий

Обратите внимание! Высокие значения коэффициентов не означают плагиат. Отчет должен быть проанализирован экспертом.



КП1

25

Длина фразы для коэффициента подобия 2



КП2

9800

Количество слов



КЦ

78788

Количество символов

Подобия по списку источников

Просмотрите список и проанализируйте, в особенности, те фрагменты, которые превышают КП №2 (выделенные жирным шрифтом). Используйте ссылку «Обозначить фрагмент» и обратите внимание на то, являются ли выделенные фрагменты повторяющимися короткими фразами, разбросанными в документе (совпадающие сходства), многочисленными короткими фразами расположенные рядом друг с другом (парафразирование) или обширными фрагментами без указания источника ("криптоцитаты").

10 самых длинных фраз

Цвет текста

| ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР | НАЗВАНИЕ И АДРЕС ИСТОЧНИКА URL (НАЗВАНИЕ БАЗЫ) | КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ) | |
|---------------------|---|--|--------|
| 1 | https://stud.kz/referat/show/115800 | 33 | 0.34 % |
| 2 | https://stud.kz/referat/show/115800 | 31 | 0.32 % |
| 3 | https://official.satbayev.university/download/document/15202/2020_%D0%91%D0%90%D0%9A_%D0%96%D0%B0%D0%BD%D0%B3%D0%B8%D1%80%D0%B1%D0%B0%D0%B5%D0%B2%D0%B0%20%D0%96%D0%B0%D0%BD%D0%B0%D1%82.pdf | 29 | 0.30 % |
| 4 | https://stud.kz/referat/show/115800 | 29 | 0.30 % |
| 5 | https://lektcii.net/4-120588.html | 18 | 0.18 % |

| | | | |
|----|---|----|--------|
| 6 | https://official.satbayev.university/download/document/25633/2022_%D0%91%D0%90%D0%9A_%20%D0%96%D2%B1%D0%BC%D0%B0%D0%B1%D0%B0%D0%B5%D0%B2%D0%B0%20%D0%97%D0%B0%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%B0.pdf | 16 | 0.16 % |
| 7 | http://g.engine.org/aztzu-st-09-2017-2017-jilfi-25-05-2-basilim.html?page=4 | 14 | 0.14 % |
| 8 | http://paduaresearch.cab.unipd.it/7852/ | 13 | 0.13 % |
| 9 | https://official.satbayev.university/download/document/15474/2020%20%D0%91%D0%90%D0%9A_%20%D0%95%D1%80%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%B2%20%D0%95%D0%BB%D0%B0%D0%BC%D0%B0%D0%BD.pdf | 7 | 0.07 % |
| 10 | https://official.satbayev.university/download/document/15727/2020_%D0%91%D0%90%D0%9A_%D0%A1%D0%B5%D0%B9%D1%96%D0%BB%D1%85%D0%B0%D0%BD_%D0%90%D2%93%D0%B7%D0%B0%D0%BC.pdf | 7 | 0.07 % |

из базы данных RefBooks (0.90 %)

| ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР | НАЗВАНИЕ | КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ) | |
|---------------------------|--|---|--------|
| Источник: Paperity | | | |
| 1 | Discovery of inflammatory bowel disease-associated miRNAs using a novel bipartite clustering approach Md. Altaf-Ul-Amin, Shigehiko Kanaya, Mohammad Bozulul Karim, Pingzhao Hu, Naoaki ONO; | 88 (15) | 0.90 % |

из домашней базы данных (0.00 %)

| ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР | НАЗВАНИЕ | КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ) |
|------------------|----------|---|
|------------------|----------|---|

из программы обмена базами данных (0.00 %)

| ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР | НАЗВАНИЕ | КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ) |
|------------------|----------|---|
|------------------|----------|---|

из интернета (2.50 %)

| ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР | ИСТОЧНИК URL | КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ) | |
|------------------|---|---|--------|
| 1 | https://stud.kz/referat/show/115800 | 93 (3) | 0.95 % |
| 2 | https://official.satbayev.university/download/document/15202/2020_%D0%91%D0%90%D0%9A_%D0%96%D0%B0%D0%BD%D0%B3%D0%B8%D1%80%D0%B1%D0%B0%D0%B5%D0%B2%D0%B0%20%D0%96%D0%B0%D0%BD%D0%B0%D1%82.pdf | 34 (2) | 0.35 % |
| 3 | http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0015317 | 30 (6) | 0.31 % |
| 4 | http://g.engine.org/aztzu-st-09-2017-2017-jilfi-25-05-2-basilim.html?page=4 | 20 (2) | 0.20 % |
| 5 | http://paduaresearch.cab.unipd.it/7852/ | 20 (2) | 0.20 % |
| 6 | https://lektcii.net/4-120588.html | 18 (1) | 0.18 % |
| 7 | https://official.satbayev.university/download/document/25633/2022_%D0%91%D0%90%D0%9A_%20%D0%96%D2%B1%D0%BC%D0%B0%D0%B1%D0%B0%D0%B5%D0%B2%D0%B0%20%D0%97%D0%B0%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%B0.pdf | 16 (1) | 0.16 % |
| 8 | https://official.satbayev.university/download/document/15727/2020_%D0%91%D0%90%D0%9A_%D0%A1%D0%B5%D0%B9%D1%96%D0%BB%D1%85%D0%B0%D0%BD_%D0%90%D2%93%D0%B7%D0%B0%D0%BC.pdf | 7 (1) | 0.07 % |

Список принятых фрагментов (нет принятых фрагментов)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
